FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1948 N°

THÈSE 466

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

22 JUIN 1948

(Diplôme d'État)

par

Yves CLÉMENT

Pharmacien de l'Université de Paris
Lauréat de la Faculté de Paris
Né le 18 Septembre 1914, à Dinan (Côtes-du-Nord)

TRAITEMENT DES POLYNÉVRITES ARSENICALES PAR LE B. A. L.

(2-3 Dimercaptopropanol)

Président : Professeur LEMAIRE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : CLÉMENT

Prénoms : Yves-André

Date de la soutenance : .....

Numéro d'ordre : .....

1

CLÉMENT (Yves-André). — Traitement des polynévrites arsenicales par le B.A.L. (2-3 Dimercaptopropanol), *Paris, Edit. C. I. B., 4, rue du Bouloi*, 1948, *in*-8°, 88 *p.* (*Th. Méd.* (*Et.*), *Paris*, 1948, N° .....)

2

CLÉMENT (Yves-André). — Traitement des polynévrites arsenicales par le B.A.L. (2-3 Dimercaptopropanol), *Paris, Edit. C. I. B., 4, rue du Bouloi*, 1948, *in*-8°, 88 *p.* (*Th. Méd.* (*Et.*), *Paris*, 1948, N° .....)

3

CLÉMENT (Yves-André). — Traitement des polynévrites arsenicales par le B.A.L. (2-3 Dimercaptopropanol), *Paris, Edit. C. I. B., 4, rue du Bouloi*, 1948, *in*-8°, 88 *p.* (*Th. Méd.* (*Et.*), *Paris*, 1948, N° .....)

4

CLÉMENT (Yves-André). — Traitement des polynévrites arsenicales par le B.A.L. (2-3 Dimercaptopropanol), *Paris, Edit. C. I. B., 4, rue du Bouloi*, 1948, *in*-8°, 88 *p.* (*Th. Méd.* (*Et.*), *Paris*, 1948, N° .....)

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1948 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Yves CLÉMENT

Pharmacien de l'Université de Paris
Lauréat de la Faculté de Paris
Né le 18 Septembre 1914, à Dinan (Côtes-du-Nord)

TRAITEMENT DES POLYNÉVRITES ARSENICALES PAR LE B. A. L.

(2-3 Dimercaptopropanol)

Président : Professeur LEMAIRE

DOYENS HONORAIRES :

MM. Balthazard, Baudouin, Roussy

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubertin, Balthazard, Basset, Baudouin, Bezançon, Brindeau, Carnot, Chevassu, Chiray, Clerc, Delbet, Guillain, Hartmann, Heitz-Boyer, Laignel-Lavastine, Laubry, Lemierre, Lhermitte, Loeper, Marion, Mulon, Ombrédanne, Roussy, Rouvière, Sannié, Sébileau, Sézary, Tanon.

DOYEN ..... Lèon BINET.
Membre de l'Institut

ASSESSEUR ..... Jean VERNE.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	OLIVIER.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Assistance Médico-sociale	N...
Bactériologie	GASTINEL.
Biologie médicale	VERNE.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Clinique de cardiologie	DONZELOT.
Cliniques chirurgicales	BROCQ.
	CADENAT.
	MONDOR.
	QUENU.
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie	LEVEUF.
Clinique chirurgicale orthopédique	MATHIEU.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies des enfants	DEBRE (R.).
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET.
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY.
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE.
Cliniques médicales	BENARD (H.).
	LAROCHE (G.).
	HARVIER.
	LIAN.
Clinique médicale propédeutique	P. VALLÉRY-RADOT.
Clinique de Neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS.
Cliniques obstétricales	LANTUEJOUL.
	LEVY-SOLAL.
	PORTES.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique physio-pathologique des problèmes alimentaires (chaire à titre personnel)	RICHET.
Clinique stomatologique	DECHAUME.
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE.
Clinique thérapeutique médicale	CHABROL.
Clinique de la Tuberculose	BERNARD (Et.).
Clinique urologique	FEY.
Embryologie	GIROUD.

BIBLIOTHÈQUE LEIBNIZ

	MM.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	BARIETY.
Histologie	CHAMPY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	JUSTIN-BESANÇON.
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA.
Hygiène et médecine préventive	JOANNON.
Médecine du Travail	DUVOIR.
Médecine légale	PIEDELIEVRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT (E.).
Pathologie chirurgicale	N...
Pathologie exotique	LAVIER.
Pathologie expérimentale et comparée	LEMAIRE.
Pathologie médicale	MOREAU.
Pathologie et thérapeutique générales	DE GENNES.
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD.
Physiologie	BINET (Léon).
Puériculture	LELONG.
Radiologie médicale	DESGREZ (Henri).
Physique médicale	STROHL.
Technique chirurgicale	MOULONGUET.
Thérapeutique	TURPIN.

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

CORDIER (Anatomie)

BULLIARD (Histologie), **DESOILLE** (Méd. légale), **DOGNON** (Physique médicale), **GAILLARD** (Parasitologie), **HALPHEN** (O. R. L.), **JAYLE M.** (Chimie médicale), Mlle **J. LEVY** (Pharmacologie).

II. — AGREGES EN EXERCICE

	MM.
Anatomie	N...
	DELMAS.
	N. ff DEBEYRE
Anatomie pathologique	DELARUE.
	Mlle GAUTHIER-VILLARS.
Bactériologie	BONNET.
	FASQUELLE.
Biochimie médicale	ETTORI.
	SCHAPIRA.
Dermato-Syphiligraphie	DEGOS.
Histologie	COUJARD.
	DESCLAUX.
Hydrologie	DEBRAY.
Hygiène	BOYER.
	DEPARIS.
Médecine légale	DEROBERT.
Neurochirurgie	PUECH.
Neurologie	DE SEZE.
Obstétrique	DIGONNET.
	MAYER.
	SUREAU.
	VARANGOT.
Ophtalmologie	OFFRET.
Oto-rhino-laryngologie	AUBIN.
Parasitologie	BRUMPT, L. C.
Pathologie chirurgicale	FEVRE.
	HUGUIER.
	LEGER.
	MERLE-d'AUBIGNÉ.

	MM.
Pathologie chirurgicale	PADOVANI.
	PATEL.
	ROUX.
	RUDLER.
	SICARD.
Pathologie expérimentale	MERKLEN.
Pathologie médicale	BROUET.
	CACHERA.
	DECOURT.
	DREYFUS (Gilbert).
	FAUVERT.
	GARCIN.
	HAMBURGER.
	KOURILSKY.
	LAMY.
	LENEGRE.
	MARCHAL.
	MAURIC.
	SOULIE.
Pédiatrie	LAPLANE.
	MARIE (Julien).
Pharmacologie	CHEYMOL.
Physiologie	BARGETON.
	PARROT.
Physique médicale	DJOURNO.
Psychiatrie	BARUK.
Thérapeutique Agr. ch. d'ens.	BROUET.
Urologie	COUVELAIRE.

III. — PROFESSEURS HONORAIRES et AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM. BASSET (Pathologie chirurgicale), **BRINDEAU** (Obstétrique), **GATELLIER** (Clinique chirurgicale), **HUGUENIN** (Anatomie pathologique), **LE LORIER** (Obstétrique), **VAUDESCAL** (Obstétrique).

IV. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

	MM.
Clinique chirurgicale	AMELINE. DE GAUDART D'ALLAINES. FUNCK-BRENTANO. MENEGAUX.
Clinique médicale	BOULIN. CHEVALLIER. COSTE.

	MM.
Clinique médicale	HAGUENAU. MOUQUIN.
Clinique obstétricale	ECALLE. LACOMME.
Clinique ophtalmologique	RENARD.

V. — CHARGES DE COURS

	M.
Radiologie	LEDOUX-LEBARD.

	MM.
Secrétaire de la Faculté	J. MOREL.
Secrétaire-adjoint	Mlle CHAINTREUIL.

Bibliothécaire en Chef	Docteur A. HAHN.
Bibliothécaires	Mlles DUMAITRE, GOICHON, LAURENT.

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Yves CLÉMENT

Pharmacien de l'Université de Paris
Lauréat de la Faculté de Paris
Né le 18 Septembre 1914, à Dinan (Côtes-du-Nord)

ANNEE 1948

TRAITEMENT DES POLYNÉVRITES ARSENICALES PAR LE B. A. L.

(2-3 Dimercaptopropanol)

Président : Professeur LEMAIRE

A MON PERE
qui a fait de ses deux fils des docteurs

A MA FEMME
A MES ENFANTS
A MA MERE

A LA MEMOIRE DE MES BEAUX-PARENTS

A TOUS LES MIENS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE DOCTEUR LEMAIRE

PROFESSEUR DE PATHOLOGIE EXPÉRIMENTALE ET COMPARÉE
MÉDECIN DE L'HOPITAL SAINT-ANTOINE
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

qui m'a fait l'honneur de présider cette thèse, hommage très respectueux et témoignage de vive reconnaissance.

A Monsieur H. GRIFFON

Professeur Agrégé du Val-de-Grâce
Directeur du Laboratoire de Toxicologie
de la Préfecture de Police

qui m'a réservé un accueil si sympathique et m'a éclairé de ses conseils, en témoignage de profonde gratitude.

A Monsieur le Docteur DEROBERT

Professeur Agrégé de Médecine Légale

en sincère remerciement pour l'intérêt qu'il a bien voulu montrer pour ce travail.

A Monsieur le Docteur CAROLI

Médecin de l'Hopital Saint-Antoine

en témoignage de respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Professeur HAZARD

Membre de l'Académie de Médecine
Professeur de Pharmacologie et Matière Médicale
Pharmacien en Chef de l'Hopital de l'Hotel-Dieu
Officier de la Légion d'Honneur

A mes MAITRES
de la Faculté de Pharmacie

A mes MAITRES
de la Faculté de Médecine

A mon Ami le Docteur LE BRETON

en souvenir de ses conseils et
en témoignage de grande estime.

A mes Camarades COURILLON et TOUCHARD

en souvenir des années passées
côte à côte à la Faculté.

MEIS ET AMICIS

INTRODUCTION GÉNÉRALE

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Le B.A.L., ces initiales voulant dire British Anti-Lewisite, est un produit dont l'existence ne fut révélée en France qu'au moment de la libération du territoire par les armées alliées. Seuls les médecins français qui eurent le privilège d'être en Angleterre avant le débarquement de juin 1944 avaient entendu parler ou vu des échantillons de ce mystérieux médicament dont le Service de Santé Britannique était pourvu.

Il ne fut porté à la connaissance du plus grand nombre des médecins français qu'à la fin de l'année 1946, par deux excellentes monographies : celle de André Lichtwitz et Pierre Bernal parue dans « La Semaine des Hôpitaux » en novembre 1946, et celle de S. Lewi dans « La Presse Médicale », en décembre 1946.

L'arrivée des bulletins scientifiques anglais et américains permit alors de se rendre compte, par le nombre et le volume des articles publiés, de l'importance du travail qui avait été fait par les chimistes, les biologistes, les physiciens, les pharmaciens et les médecins de ces deux pays. Cette avalanche de publications s'explique aisément car, depuis sa découverte par les Anglais, à Oxford, toutes les études avaient été menées, aussi bien en Angleterre qu'aux U.S.A., sous la qualification de « secret militaire ».

Depuis, les travaux sur cette importante question ne cessent de paraître, montrant que l'intérêt purement militaire du B.A.L. était dépassé de bien loin par ses applications à la médecine de tous les jours.

Un remarquable ensemble de publications a été fait simultanément en Angleterre et en Amérique sur le B.A.L. à la suite de la réunion d'un Comité d'Etude, présidé par le Docteur Warfield T. Longcope, qui décida de grouper les travaux effectués pendant la guerre et de les publier en un « symposium ». C'est ce qui fut fait de la façon suivante :

— Les travaux biochimiques ont été publiés dans le « British Biochemical Journal ».

— La toxicologie, la pharmacologie et la thérapeutique expérimentale dans le « Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics ».

— Les applications cliniques dans le « Journal of Clinical Investigation ».

Depuis ces publications, il ne se passe pas de mois sans que quelque article nouveau ne vienne enrichir les connaissances déjà grandes sur l'efficacité de ce produit.

Nous donnerons, à la fin de ce travail, une bibliographie réservée au B.A.L. et dont l'importance témoigne du temps qu'elle a demandé pour être mise au point.

Ayant eu l'occasion d'observer deux polynévrites arsenicales typiques, d'origine criminelle, ce qui est assez rare, il nous a paru intéressant d'appliquer ce traitement aux malades qui en étaient atteints et d'en relater les résultats. Ce traitement ne semble pas avoir été très souvent pratiqué, du moins en France. De son côté, Eagle, aux U.S.A., n'en publie qu'une observation, déjà ancienne il est vrai.

Nous tenons à remercier ici M. le Professeur GRIFFON de l'accueil si amical qu'il nous a fait dans son Laboratoire et sans qui ce travail n'aurait pas été possible, M. le Professeur DEROBERT pour les conseils bienveillants qu'il nous a donnés, M. le Docteur CAROLI qui a bien voulu nous confier le soin de traiter l'un des malades qui font l'objet de cette étude.

PREMIÈRE PARTIE

CHAPITRE 1

Polynévrite arsenicale de Monsieur L.

I. - INTRODUCTION

Dans un journal du matin, le vendredi 27 février 1948, on pouvait lire, sous la rubrique des faits divers, l'article suivant :

« Du poison pour empêcher un mariage

« Un ancien restaurateur, M. Albert L., 45 ans, vivait depuis huit ans chez les époux F. Il y a deux mois, M. L. tombait malade. Son état s'aggravant, un médecin spécialiste ordonna son transfert à Saint-Antoine. Une analyse du sang révéla une forte dose d'arsenic dans l'organisme.

« Le Parquet fut saisi. M. Gollety, juge d'instruction, délivra une commission rogatoire, et M. Fernet, commissaire, se rendit chez les époux F., où une perquisition ne donna aucun résultat.

« Le mari déclara qu'il avait fait construire un restaurant à Jeufosse, près de Bonnières, et que L. devait en prendre la gérance.

« La femme F., née A. H., 53 ans, interrogée à son tour, avoua qu'elle était follement éprise de M. L. Apprenant qu'il devait se marier, elle décida de se venger et lui administra deux fois par jour une forte dose d'un médicament à base d'arsenic. Elle a été consignée à la disposition de la Justice. La victime, complètement paralysée, reste dans un état grave. »

Tout ceci était exact, à une exception près, c'est que le dosage révélateur d'arsenic dans l'organisme avait été pratiqué non pas dans le sang, mais dans l'urine du malade et qu'il y avait révélé la présence d'arsenic à la dose de 12 milligrammes par litre, c'est-à-dire un chiffre extrêmement élevé.

L'histoire de ce malade est intéressante à bien des points de vue et elle est suffisamment typique pour pouvoir être citée en exemple d'une intoxication arsenicale chronique. Elle a, d'autre part, été étudiée de bout en bout, reconstituée par les aveux de la criminelle, ce qui a permis de préciser la marche de l'intoxication.

Ce malade a posé de nombreux problèmes dont, pour les médecins qui ont eu la charge de le soigner, un problème déontologique soulevé par l'application de l'article 62 du Code Pénal et qui n'est pas le moins intéressant de tous. Il ne nous appartient pas de l'exposer ici.

Nous étudierons ce malade exclusivement du point de vue médical et, plus spécialement, nous rendrons compte des résultats obtenus au point de vue thérapeutique par l'emploi du B.A.L.

II. - HISTOIRE DE LA MALADIE (1)

Le malade, qui se dit généralement en bonne santé, fait remonter ses troubles à fin décembre 1947. Il se plaint de ce que, pendant trois semaine consécutives, tous les jours, à chacun des trois repas, surviennent des vomissements vers la fin des repas, sans cause déclenchante apparente. Ces vomissements ont lieu sans douleur, évacuent totalement l'estomac, ne contiennent pas de sang et, de suite après, le malade peut manger à nouveau. Ceci du moins ne se produit que dans les dix premiers jours qui suivent le début des « indigestions », car par la suite l'ingestion d'aliments après le premier vomissement en provoquera d'autres et l'intolérance gastrique, au bout de trois semaines, va devenir absolue. Toutefois, le malade conserve son appétit.

Par intermittences, il a des diarrhées avec selles mousseuses, jaunâtres ; plus rarement, quelques matières glaireuses. Il ne se plaint pas de migraines.

Il ressent de vagues pesanteurs dans la région épigastrique, sans horaires, presque permanentes. Devant ces vomissements incessants, mais au bout de cinq jours seulement, le 22 décembre 1947, le médecin habituel du malade, le docteur Bertin, est appelé. Devant ce tableau cliniquement indéterminé, il pense à une affection hépatique et suppose que son malade va faire un ictère. Il prescrit un régime sans gibier, sans graisses, sans œufs, sans chocolat, etc., une potion à l'hexaméthylène-tétramine-salicylate de soude, et des injections intramusculaires de Dycholium.

Il prélève du sang à son malade et demande à un laboratoire :

1° Les réactions sérologiques de recherche de la syphilis : la réponse est négative aussi bien pour les réactions de Kahn, de Meinicke, que pour le Bordet-Wassermann.

2° Un dosage de cholestérol qui montre : 1,55 g. par litre et fait rechercher dans les urines :

— l'albumine, qui s'y trouve à raison de 0,05 g. par litre ;

— les sels et pigments biliaires : réponse négative.

Quelques jours plus tard, le docteur Bertin, revenu voir son malade, fait pratiquer un examen des selles qui montre la présence de nombreux kystes de lamblias (sur les selles diarrhéiques). Cette constatation amène le docteur Bertin à conseiller, le 2 janvier 1948, des comprimés de Quinacrine et des lavements avec du Mixiod.

A ce moment, la pesanteur s'étend dans la région para-ombi-

(1) Les éléments ayant permis de reconstituer l'histoire de ce malade sont :
— Les renseignements obligeamment fournis par le Docteur Caroli et par le médecin traitant, Docteur Bertin ;
— L'interrogatoire du malade lui-même ;
— L'interrogatoire de police.

licale droite et irradie dans le flanc droit. De plus, des fourmillements apparaissent dans les orteils et dans les doigts et, quelques jours plus tard, le malade ne peut plus plier ses doigts et la marche est rendue difficile par des douleurs plantaires et l'enraidissement des orteils. Il est très asthénié.

Le 9 janvier 1948, le docteur Bertin, devant ce tableau alarmant et constatant l'échec de sa thérapeutique, fait appeler en consultation le docteur Caroli qui, pensant à une affection hépatique, fait pratiquer les examens de laboratoire suivants, qui montrent peu de choses au point de vue hépatique :

1) *Epreuve à la bromosulfonephtaléine :*

— Bromosulfonephtaléine : rétention après 10 minutes : 5 % ; rétention après 30 minutes : nulle.

2) *Test de floculation :*

— Test de Gros : 2 cc.
— Thymol opacification : 2 unités Vernes.
— Thymol clarification : nulle.
— Réaction de Takata : nulle.
— Réaction céphaline-cholestérol : floculation après 12 h. : 0.
floculation après 24 h. : 0.

3) *Galactosurie, Hypporicurie provoquée :*

Echantillon témoin	Vol. d'urine	Galactosurie (par lit.)	Par échant.	Hipporicurie (par lit.)	Par échant.
Témoin		néant			
1	80 cc.	4,35	0,374	15,40	1,324
2	105 cc.	2,03	0,276	13,20	1,386
3	120 cc.	1,90	0,228	7	0,840
4	110 cc.	non dosé	»	2	0,220
4 heures			0,878		3,770

Le rapport du docteur Caroli est de 0,23 $\frac{\text{(Galactosurie)}}{\text{(Hipporicurie)}}$

Un examen de selles est également pratiqué, qui montre :
— Examen microscopique : Fibres bien attaquées.
Acides gras : néant.
Savon : néant.
Amidon cru : présence abondante.
Amidon amorphe : néant.
Produits d'origine intestinale : néant.

et présence faible de kystes de lamblias et œufs de trichocéphales.

Cet examen conclut à des selles de transit accéléré, mais dans lesquelles on constate une bonne utilisation des albuminoïdes, des graisses, mais moins bonne des hydrates de carbone. Pas d'anomalie au point de vue chimique. Présence d'œufs et kystes pathologiques.

Enfin, un examen du sang est pratiqué, qui montre :

— Hématies : 4.040.000	Lymphocytes	33
	Monocytes	1
— Leucocytes : 5.000	Polynucléaires :	
	— neutrophiles	36
	— éosinophiles	5
	— basophiles	0

— Valeur globulaire : 1,2.

Ayant en main les résultats de ces diverses analyses, le docteur Caroli élimine les diagnostics présumés d'hépatite ou de cholecystite et décide de mettre son malade en observation. Une thérapeutique symptomatique est prescrite :

— Bismuth Tulasne — Chlorhydropepsine — Papaïne — Enteroforme — Ganidan — Ficarmone — Biocholine — Laroscorbine — Sedacones — Becozyme Roche.

A la suite de cette thérapeutique, une amélioration légère se produit : le malade ne vomit plus, peut à nouveau s'alimenter ; son état s'améliore beaucoup.

Mais, vers la fin janvier, les premiers signes objectifs d'atteinte nerveuse apparaissent ; en même temps, les signes subjectifs que le malade avait accusés pour la première fois au début de janvier s'accentuent (fourmillement et enraidissement des extrémités). Peu à peu, le malade se paralyse et, en quelques jours, vers la mi-février, la polynévrite s'est constituée, à type de quadriplégie.

Le docteur Bertin fait alors à nouveau appeler le docteur Caroli qui examine le malade le 18 février 1948.

Devant ce tableau de polynévrite typique, se rappelant la phase gastrique qui en a précédé l'apparition, et intrigué par le comportement bizarre de l'entourage du malade, le docteur Caroli pense à une intoxication arsenicale, prélève immédiatement une miction du malade — en tout 35 cc. — et demande à M. Griffon, chef du Laboratoire de Toxicologie de la Préfecture de Police, d'y déceler l'arsenic.

Le lendemain, 19 février, parvient le résultat : l'échantillon d'urine analysée renferme 12 milligrammes d'arsenic par litre.

Le diagnostic est désormais évident : M. L. a été victime d'un empoisonnement par l'arsenic et le docteur Caroli ne pense plus qu'à une chose : soustraire au plus vite le malade à son milieu, car dès ce moment se pose la question d'une tentative criminelle. C'est ce qui est fait. Le docteur Caroli convainc son malade d'en-

trer à l'hôpital pour s'y faire soigner et, le 20 février, M. L. est à l'hôpital Saint-Antoine.

Quelques jours plus tard, le Parquet de la Seine chargeait M. le juge d'Instruction Gollety d'ouvrir une enquête qui, menée dans des conditions exceptionnelles de rapidité, aboutissait aux aveux et à l'arrestation de la coupable.

Voici dans quelles conditions le malade avait été empoisonné :

Il avait consulté, au début du mois de novembre 1947, un spécialiste pour un herpès génital, et il lui avait été prescrit : Liqueur de Fowler, 25 grammes, prendre 5 gouttes par jour au repas de midi pendant quinze jours.

Mme F. eut alors l'idée (classique d'ailleurs) de forcer la dose. C'était elle qui se chargeait quotidiennement de présenter au malade son médicament et, bien entendu, de le « doser ». Elle arriva ainsi à donner régulièrement des doses de 25 gouttes par jour, qu'elle mélangeait à l'apéritif que prenait le malade. Elle prit soin d'arrêter de temps à autre ce « traitement », de varier les doses, de le reprendre ; en particulier, après chaque visite du médecin, elle s'abstenait de lui donner de la Liqueur de Fowler, mais recommençait quelques jours plus tard. Au total, elle a avoué lui avoir donné 50 grammes de Liqueur de Fowler, soit 0,500 g. d'acide arsénieux à l'état d'arsénite de potassium, en quatre mois de temps ; elle pensait ainsi, et c'est probablement là le véritable mobile de son acte, l'amoindrir aux yeux de sa fiancée, le rendre bien malade. Il faut reconnaître qu'elle était en voie de parfaitement réussir.

L'histoire de la maladie de M. L. apparaît très simple dès que la notion d'intoxication arsenicale est posée ; mais il est vrai que, devant les signes cliniques gastriques ne ressemblant à rien de connu, chez un malade ayant un petit passé gastrique, sans antécédents particuliers, vomissant tout ce qu'il ingère mais conservant son appétit, on pouvait hésiter longuement.

Plus tard, l'apparition de la polynévrite faisait immédiatement rechercher une possible imprégnation éthylique, une intoxication saturnine, une intoxication oxycarbonée, une intoxication par le phosphate tricrésylique. La clé du diagnostic a bien été le dosage révélateur d'arsenic dans les urines.

III. - EXAMEN CLINIQUE

M. L. est un homme de 45 ans, aux cheveux grisonnants, qui ne présente pas de signes d'amaigrissement. Son facies est légèrement coloré en jaune et fait penser immédiatement à une possible atteinte hépatique, mais il nous dit avoir toujours eu un teint coloré. Cependant, nous avons observé par la suite qu'il avait manifestement « déjauni ». Ses téguments présentent d'ailleurs la même coloration assez marquée et ses auréoles mamelonnaires

sont brunes, presque noires, ce qui, nous dit-il, a toujours été normal chez lui.

Il est couché dans son lit, ses deux mains sont posées sur ses couvertures, en demi-flexion, et sont paralysées. Il remue avec peine l'extrémité de ses doigts pour des mouvements d'une amplitude de quelques millimètres. Il ne peut s'alimenter seul.

En le découvrant, on constate que ses membres inférieurs sont allongés, très amaigris, les genoux légèrement fléchis. Les deux pieds sont en extension, la pointe en est fortement abaissée et en même temps légèrement tournée en dedans. Le pied est en équinisme et en léger varus. Il peut à peine esquisser quelques mouvements de retrait ou de déplacement de ses jambes et la mobilisation de ses membres inférieurs lui arrache des grimaces de douleur. Les orteils ne présentent pas le phénomène de la griffe d'une façon nette.

Aussi bien aux mains qu'aux pieds, on est frappé de la chaleur cutanée intense qu'ils présentent par rapport aux téguments voisins. Ceci coïncide avec la même sensation subjective qu'accuse le malade d'avoir l'impression d'avoir « les mains en feu et traversées de temps en temps par des éclairs ».

L'examen des téguments des mains et des pieds, fait plus attentivement, montre alors certaines anomalies qui auraient pu passer inaperçues. Ce n'est qu'après que la notion étiologique a été acquise que l'on a recherché et que l'on a trouvé les particularités suivantes :

— Aux mains : une légère différence de volume entre les deux mains, la droite étant plus forte que la gauche (le malade n'est pas spécialement un travailleur manuel). Le dos de la main droite est œdématié, les doigts de cette même main participent à l'œdème. Sur les doigts des deux mains, la peau est luisante. La paume est moite.

Les ongles présentent une modification que l'on met en évidence en faisant varier l'incidence de la lumière : à peu près au milieu de l'ongle, une ligne transversale le divise en deux parties différemment colorées. La zone inférieure allant de la matrice au milieu de l'ongle est blanche, la zone supérieure, du milieu de l'ongle à l'extrémité, est brune. Ces modifications sont parfaitement visibles sur les photographies faites par le professeur Griffon, ce qui a permis ce titre sensationnel dans un journal du soir : « Pour accabler Lily l'empoisonneuse, on a photographié les ongles de son amant ».

Il s'agit en effet de modifications provoquées par l'arsenic au niveau des phanères, connues sous le nom de « Bandes de Mees ».

— Aux pieds : on note que la plante des pieds est couverte de pellicules et le grattage arrache facilement des squasmes de grandes dimensions, ce qui est la preuve d'une hyperkératose plantaire.

— Enfin, avant de passer à l'examen neurologique du malade

et pour en terminer avec son inspection, on fait une constatation dont l'intérêt ne se révélera que plus tard :

Une érythrodermie assez marquée du scrotum et des plis de l'aine avec démangeaisons et, à ce propos, le malade nous apprend qu'il a été soigné il y a quelque temps pour un herpès génital. Il nous montre même une ordonnance datant du 16 février (quelques jours avant son entrée à l'hôpital) et prescrivant l'application d'un glycérolé tartrique. Mais il omet — sciemment ou non — de nous dire qu'un autre médecin lui avait prescrit un traitement régulier (5 gouttes par jour avant le repas) de Liqueur de Fowler.

EXAMEN NEUROLOGIQUE

Etude de la force musculaire segmentaire

Aux membres inférieurs : la force musculaire est à peu près nulle aux pieds et aux gros orteils. Elle est très faible à l'extension et à la flexion de la jambe, surtout à droite. L'abduction est nulle. La force du quadriceps est très diminuée.

On observe un signe de Barré, mais pas très rapide. Par contre, il n'y a pas de signe de Mingazzini.

Aux membres supérieurs : La force musculaire est conservée à la flexion des trois derniers doigts ; elle est nulle à l'extension de ces doigts, surtout à droite ; elle est nulle à la flexion et à l'extension de l'index et du pouce droit ; à gauche, elle semble un peu meilleure.

La flexion et l'extension des avant-bras sont faibles, surtout à droite.

Enfin, la force musculaire segmentaire est normale pour l'épaule et la tête, de même que pour les muscles droits abdominaux et le diaphragme.

Etude des réflexes

Réflexes tendineux.

Aux membres inférieurs : les réflexes achilléens sont abolis. Les réflexes rotuliens sont abolis. Toutefois, on observe un léger mouvement d'abduction à droite.

Aux membres supérieurs : les réflexes stylo-radial et cubito-pronateurs sont normaux, sauf à droite où le stylo-radial paraît diminué.

Réflexes cutanés.

Les réflexes cutanés abdominaux et crémastériens sont normaux. Le réflexe cutané plantaire se fait en flexion. Il n'y a pas de signe de Babinski.

Etude de la sensibilité

Sensibilité tactile.

Membres inférieurs : sensibilité au toucher et à la piqûre. La différenciation entre tact et piqûre est mal discriminée, d'une façon diffuse aux jambes et aux pieds. Le tact est très mal accusé au bord extrême du pied et à la plante du pied.

Sensibilité au chaud et au froid.

Membres inférieurs : la sensibilité à la chaleur est diminuée surtout à la plante et au bord des pieds.

Membres supérieurs : la sensibilité tactile et thermique est presque normale aux mains et aux avant-bras. Il n'y a pas d'hyperesthésie cutanée.

Par contre, le malade accuse des paresthésies à sensation d'eau qui coule sur les pieds, et fourmillements.

La pression des mollets est douloureuse ; de plus, le malade se plaint de douleurs spontanées intenses dans les jambes et dans les pieds.

Sensibilité profonde.

Très diminuée au diapason, aux malléoles internes, aux crêtes tibiales et aux rotules.

On observe une grosse amyotrophie. Les jambes sont très minces, les mollets flasques et amaigris, les muscles des éminences thénar et hypothénar sont affaissés.

Il n'y a pas d'autres paralysies. La musculature extrinsèque et intrinsèque des yeux est intacte ; le signe d'Argyll-Robertson est absent.

L'examen des paires crâniennes ne montre rien de spécial. Un examen ophtalmologique a été pratiqué, qui a donné les résultats suivants :

— Acuité visuelle de l'œil droit : 7/10.

— Acuité visuelle de l'œil gauche : 7/10.

— Champ visuel au doigt (car le malade ne peut se tenir devant le campimètre) : paraît normal au blanc et à la couleur.

— Le fond d'œil montre une légère décoloration de la pupille dans le secteur nasal.

Il n'y a pas de troubles sphinctériens.

Enfin, au point de vue psychique, le malade semble normal. Il répond de façon correcte et ne semble pas obnubilé. Mais il est peu bavard et se contredit parfois dans ses réponses à des questions portant sur les faits récents. Nous avons pu vérifier par la suite que son laconisme était volontaire et que ses troubles de mémoire étaient dictés par des soucis d'ordre personnel.

L'examen neurologique a été complété par un électro-diagnostic qui a donné les résultats suivants :

— *Membres inférieurs :*

Les réactions électriques sont marquées à droite.

Les nerfs conservent leur excitabilité.

Atteinte des muscles péroniers
Atteinte de l'extenseur commun
Atteinte du pédieux
} Réaction de dégénérescence partielle.

— *Membres supérieurs :*

Les réactions électriques sont marquées à droite.

Les nerfs conservent leur excitabilité. Celle du rameau thénarien du radius est diminuée.

Atteinte des fléchisseurs des doigts
Atteinte des muscles de l'éminence thénar
Atteinte des adducteurs du pouce
Atteinte du 2e interosseux
} Réaction de dégénérescence partielle.

L'examen neurologique complet se résume donc ainsi :

— Paralysie des membres inférieurs et des membres supérieurs : les signes sont bilatéraux et symétriques, avec abolition des réflexes aux membres inférieurs et troubles de la sensibilité superficielle et profonde.

La paralysie des membres inférieurs porte surtout sur les extenseurs.

L'examen général du malade ne montre rien d'appréciable.

— les poumons sont normaux,

— le cœur est normal, régulier ; il bat à 80 par minute. La tension artérielle est de 11 1/2-7 1/2.

— le foie est un peu gros et semble avoir tendance à déborder légèrement.

— Il n'y a pas de rate perceptible.

— On n'observe pas de purpura. Le temps de coagulation est de 12 minutes ; il n'y a pas de ganglions.

Un certain nombre d'examens complémentaires sont demandés au laboratoire, qui donnent les résultats suivants :

1) *Numération globulaire* (22 février) :

Hématies	4.170.000
Leucocytes	7.600

2) *Formules leucocytaires :*

Polynucléaires neutrophiles	44
Polynucléaires éosinophiles	8
Polynucléaires basophiles	2
Lymphocytes	26
Moyens mononucléaires	10
Monocytes	10

3) *Dosage de l'urée sanguine* (24 février) :
0,48 g. par litre de sérum.

4) *Dosage du cholestérol sanguin* (25 février) :
2,20 g. par litre de sérum.

5) *Tests de floculation :*
Test de Gros : 2,2 cc.
Test de thymol-opacification : 4 unités Vernes.
Test de thymol-clarification : 0.
Test de céphaline-cholestérol : 0.

6) *Cholémie :*
Bilirubine directe : 0.
Bilirubine indirecte : traces.

7) *Stercobiline dans les selles :*
Réaction au sublimé : +++
Réaction à l'acétate de zinc : ++++

En résumé, la notion étiologique étant parfaitement établie, on se trouve donc en présence d'un malade qui présente une polynévrite à type de quadriplégie, à laquelle se joignent un certain nombre de signes qui sont classiquement décrits parmi les manifestations de l'intoxication arsénicale chronique, soit : une pigmentation de la peau, une hyperkératose palmo-plantaire, les modifications unguéales connues sous le nom de Bandes de Mees. On y joint la notion d'élimination d'arsenic à doses importantes par l'urine.

La question d'un diagnostic différentiel ne s'est pas posée dans le cas qui nous occupe. Il est toutefois extrêmement important, dans les polynévrites toxiques, d'établir avec sûreté le diagnostic étiologique, car les conséquences thérapeutiques peuvent être grosses. Nous verrons plus loin que si notre malade avait eu une paralysie d'origine saturnine, le traitement par le B.A.L. auquel il a été soumis, non seulement aurait été inefficace, mais au contraire aurait ajouté à la toxicité du plomb la toxicité propre du B.A.L. qui n'est nullement négligeable.

Citons toutefois les diverses étiologies auxquelles on aurait pu penser :

L'intoxication alcoolique,
L'intoxication saturnine,
L'intoxication mercurielle,
L'intoxication sulfo-carbonée,
L'intoxication phospho-créosotique,
L'intoxication aurique (consécutive à la chrysothérapie),
et la longue liste des maladies infectieuses génératrices de polynévrites.

Le pronostic des polynévrites arsenicales est en général bon, en l'absence de tout traitement, encore que celles-ci soient réputées pour leur longue durée. Il est difficile de fixer une durée moyenne aux polynévrites arsenicales, indépendamment des notions de gravité de l'intoxication, de l'étendue des paralysies, de la localisation, de l'évolution et du terrain. Toutefois, il semble

qu'on puisse dire qu'une polynévrite arsenicale à type de quadriplégie dure en moyenne de trois à six mois et au delà, même traitée. Duncker (2) cite un cas ayant duré trois mois avant la récupération de la marche. Varady (3) également.

Anticipant sur nos conclusions, nous dirons ici que le traitement au B.A.L. semble avoir été particulièrement efficace puisque, entré dans le service le 20 février 1948, le malade récupérait en 15 jours environ l'usage de ses mains ; le 12 mars il commençait à faire quelques pas et le 1er avril il se rendait sans canne aux séances d'électrothérapie et se promenait dans la cour de l'hôpital. La phase paralytique avait donc duré moins d'un mois.

Le malade étant entré dans le service le 20 février, il commença à être traité par le B.A.L. à partir du 23 février, après que les prélèvements de sang, de cheveux et d'urine aient été faits en vue du titrage de l'arsenic. La conduite du traitement sera exposée dans un chapitre suivant. Voici, à intervalles réguliers, les observations que l'on a pu faire sur l'évolution de la maladie.

Le 5 mars 1948.

On constate déjà une petite amélioration des paralysies. Le malade a un peu plus de force à la fermeture de l'anneau pouce-index.

Un examen d'urine fait ce jour montre peu de chose :

Urée : 13,11 pour mille. Pas d'urobiline.
Pas d'albumine,
Examen microscopique : nombreux urates et oxalates,
quelques polynucléaires,
nombreuses cellules épithéliales.

Le 6 mars 1948, l'amélioration persiste.

Un examen du sang montre :

1) Hématies	4.150.000
Leucocytes	6.400
Polynucléaires neutrophiles	40
Polynucléaires éosinophiles	5
Polynucléaires basophiles	1
Lymphocytes	30
Moyens mononucléaires	17
Monocytes	6

2) Cholestérol : 2,24 pour mille de sérum.

Le 12 mars 1948.

Le malade peut se mettre debout et faire quelques pas. Au traitement par le B.A.L. ont été adjoints des massages et un traitement électrique. On peut remarquer que si le malade marche mal c'est que la marche est douloureuse pour lui, car si on l'oblige à surmonter ses douleurs il marche mieux encore.

Les Bandes de Mees commencent à disparaître ; la teinte jaune de ses téguments est fortement diminuée.

Le 26 mars 1948.

L'état fonctionnel est grandement amélioré. La marche est possible sans canne en terrain plat. La descente des escaliers est possible, quoique pénible. Le malade a beaucoup plus de force pour étendre la jambe, la plier, relever le pied, faire les anneaux pouce-index.

L'amyotrophie a considérablement régressé.

Par contre, les réflexes tendineux restent absents, sauf toutefois une vague réponse de l'achilléen gauche.

Enfin, le malade a gagné du poids : de 57 kg 800 à son entrée à l'hôpital, il est passé à 62 kg. La pigmentation jaune de la peau a totalement disparu.

Le 22 avril 1948.

Le malade marche de façon presque normale ; à peine, en l'examinant attentivement, constate-t-on un léger steppage.

Les troubles de la sensibilité superficielle et profonde ont entièrement disparu. La force musculaire est entièrement récupérée. Quelques troubles subjectifs persistent (fourmillements dans les doigts). Toutefois, les réflexes tendineux ne sont pas réapparus.

Les Bandes de Mees ne sont plus qu'à peine visibles.

IV. - TRAITEMENT DU MALADE

A. — *Traitement par le B.A.L.*

Le traitement a été institué à partir du lundi 23 février. Il s'est poursuivi jusqu'au 14 mars, date à laquelle il a été arrêté. Les interruptions et reprises du traitement s'expliquent par le souci, d'une part, de vérifier au plus vite les résultats de l'élimination arsenicale dans l'urine, d'autre part la crainte des phénomènes de toxicité propres au médicament ou de sensibilisation après un certain temps.

Le B.A.L. utilisé provient de deux origines :

1° B.A.L. anglais (Boots Pure Drug Company Ltd., Nottingham).

Solution de 2-3 dimercaptopropanol dans l'huile d'arachide à 5 %, contenant 10 % de benzoate de benzyle (ce dernier pour aider à la solubilisation du B.A.L., lui-même peu soluble). Un centimètre cube de cette solution correspond à 50 milligrammes de B.A.L.

2° B.A.L. américain (dû à l'aimable obligeance de MM. Hynson and Westcott, Baltimore, U.S.A.).

Solution de 2-3 dimercaptopropanol dans l'huile d'arachide à 10 %, contenant 10 % de benzoate de benzyle. Un centimètre cube de cette solution correspond à 100 milligrammes de B.A.L.

Il ne semble pas y avoir de différence d'activité entre l'un et l'autre produit. Nous regrettons de n'avoir pu expérimenter le B.A.L.-glucoside intraveineux qui donne, paraît-il, de très bons résultats, et qui, en tout cas, est moins toxique.

Posologie

Conformément aux indications données par Luetscher, Eagle et Longcope (66), d'une part, Eagle, Magnuson et Fleischman (59), d'autre part, la dose de départ a été calculée sur la base maximum de 3 mg par kg de poids corporel, soit pour notre sujet — qui pesait 58 kg — 174 mg par jour. Par prudence, il lui a été administré 125 mg le premier jour, suivis les deux jours suivants par 150 milligrammes chaque jour. Ces doses ont été administrées à raison de deux injections par jour, par voie intramusculaire dans les muscles fessiers, en alternant à chaque injection, suivant le schéma ci-dessous :

Date	Quatre injections par jour en deux fois	Origine du produit
23 février	125 mg.	Boots
24 février	150 mg.	»
25 février	150 mg.	»
29 février	150 mg.	»
2 mars	200 mg.	»
6 mars	300 mg.	Hynson & Westcott
7 mars	100 mg.	Boots
21 mars	200 mg.	»

Les injections n'ont donné lieu à aucune douleur locale, ni à aucun phénomène toxique, sauf le 6 mars, où la dose donnée avait été volontairement forcée de façon à mesurer la susceptibilité du sujet à l'égard du médicament. Il n'a été observé aucun phénomène de sensibilisation au bout du 8e jour ; aucune manifestation cutanée — qu'on était en droit d'attendre — ne s'est produite.

Les doses injectées n'ont donné lieu à aucune élévation thermique, pas plus qu'à des modifications de la tension artérielle. Dans l'ensemble, elles ont été parfaitement bien tolérées. Ceci s'explique par le fait que la posologie d'ensemble a été plutôt faible et qu'il était parfaitement possible de donner des doses plus fortes, par exemple d'emblée 250 mg par jour pendant les premiers jours.

Nous avons signalé qu'une seule fois nous avons observé une réaction consécutive à une posologie trop élevée. En voici l'observation, le 6 mars 1948 :

A 16 h. 30, on injecte dans la fesse gauche 1 cc 5 de B.A.L. américain à 10 %, soit 300 mg. A peine quelques gouttes ont-elles été poussées que le malade se met à tousser de façon incoercible et annonce ressentir dans la bouche le goût désagréable du B.A.L.

Il ressent alors les sensations suivantes, espacées de cinq en cinq minutes environ :

— Sensation d'oppression avec anxiété ; gorge serrée avec envie de tousser. Cette toux est incoercible. Puis sensation de nausée.

— Puis picotement dans les yeux et léger larmoiement.

— Puis apparition d'une légère pesanteur de tête.

Depuis l'injection, le malade se plaint de ressentir une très grande fatigue.

Il annonce que le fourmillement habituel de ses doigts est remplacé par un fourmillement à sensation différente, puis, 20 minutes environ après l'injection, il annonce que cette sensation est remplacée par une sensation d'enraidissement. La force musculaire de ses doigts est alors notablement diminuée par rapport à ce qu'elle était avant l'injection.

Le pouls est bien frappé à 80, le cœur est normal.

La tension artérielle, mesurée pendant toute la durée de cette réaction, ne varie pas : elle reste à 12 1/2-9.

Ces phénomènes durent environ une demi-heure, puis régressent dans l'ordre inverse de leur apparition ; le tout a duré une heure ; seule l'asthénie persistera longtemps après que les autres phénomènes auront disparu.

Cette observation est conforme en tous points à celle de Modell, Gold et Catell (62).

B. — *Traitement physiothérapique*

A ce traitement par le B.A.L. a été adjoint, à partir du 9 mars, un traitement électrique consistant en séances d'une heure de courant continu tous les deux jours, et en séances de massage également tous les deux jours. Les séances d'électrothérapie et de massage étaient en alternance et se sont poursuivies du 9 mars à la sortie du malade le 12 mai 1948.

Après chacune de ces séances, en particulier le massage, le malade a ressenti un bien-être particulier.

C. — *Traitements adjuvants*

Alimentation normale. Recommandation faite au malade de boire beaucoup, de façon à augmenter le chiffre de sa diurèse. Prescription de vitamine C sous forme de comprimés de Laros-

corbine à 0,05 g, à raison de 6 comprimés par jour. Cette prescription est suivie du 9 mars à la sortie du malade.

Par contre, nous n'avons pas jugé utile de lui faire de la vitamine B par voie intraveineuse. Nous tenterons plus loin (deuxième partie) de démontrer les raisons de cette abstention.

D. — *Conclusions sur l'efficacité du traitement*

Le traitement au B.A.L. semble avoir donné d'excellents résultats quant à l'évolution de la polynévrite dont était atteint notre malade. En effet, l'amélioration clinique a été assez rapide si l'on en juge par les dates suivantes :

— 23 février : début du traitement.
— 5 mars : amélioration des paralysies, surtout aux membres supérieurs.
— 12 mars : le malade fait quelques pas.
— 17 mars : il peut se déplacer avec une canne.
— 26 mars : il peut marcher, monter et descendre un escalier.
— 5 avril : il peut se promener pendant une heure.
— 12 mai : il sort de l'hôpital.

Le malade a, d'autre part, repris du poids (environ 5 kg) et est très optimiste puisqu'il se jugeait en état de quitter l'hôpital dès le 15 avril.

A ces constatations cliniques s'ajoutent les résultats d'élimination arsenicale dans les urines qui font l'objet du paragraphe suivant.

V. - ETUDE DE L'ELIMINATION DE L'ARSENIC PENDANT LA DUREE DU TRAITEMENT

A. — *Elimination par les urines*

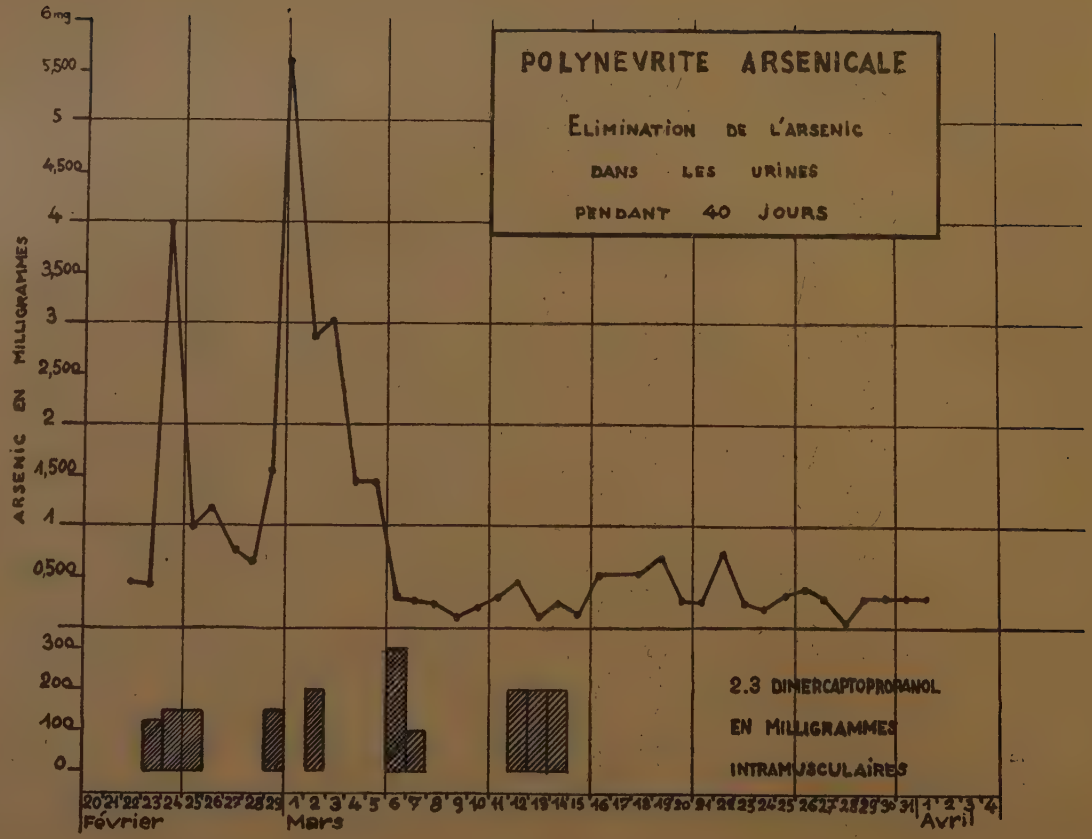
L'élimination de l'arsenic par les urines a été suivie pendant plus de 40 jours. Les urines de 24 heures recueillies chaque jour ont été mesurées et l'arsenic y a été dosé, après destruction des matières organiques par la méthode sulfo-nitrique, sur 10 cc d'urine, par la technique de Cribier, mettant en œuvre l'appareillage de Griffon et Buisson (42) basé sur l'hydrogénation de la solution supposée arsenicale par le zinc et l'acide sulfurique, avec passage de l'hydrogène arsénié produit sur un papier imprégné de bichlorure de mercure ; on obtient des taches jaunes, intensifiées et brunies par traitement à l'iodure de potassium. Par comparaison avec une gamme de réactions témoins, la teneur en arsenic est évaluée facilement et est donnée en millièmes de milligrammes pour 1.000 (μ g). La sensibilité de la méthode est très grande ; on peut déceler facilement 10 millièmes de milligrammes

d'arsenic sur une prise d'essai donnée. Les résultats, rapportés au litre d'urine, sont ensuite rapportés au volume émis pendant 24 heures.

Voici les résultats de ces dosages :

Urine n°	Date	Volume émis par 24 heures en cc.	Arsenic en mg. par lit. d'urine pour l'échantillon	Arsenic en mg. éliminé par 24 h.
Dosage initial	19 février	Echantillon unique de 35 cc.	12	
1	Du 21 au 22 fév.	770 cc.	0,600	0,460
2	Du 22 au 23 fév.	700 cc.	0,600	0,420
3	Du 23 au 24 fév.	1.000 cc.	4,000	4,000
4	Du 24 au 25 fév.	1.300 cc.	0,800	1,040
5	Du 25 au 26 fév.	1.500 cc.	0,800	1,200
6	Du 26 au 27 fév.	800 cc.	1,000	0,800
7	Du 27 au 28 fév.	780 cc.	0,800	0,620
8	Du 28 au 29 fév.	1.430 cc.	1,800	1,570
9	Du 29 f. au 1er m.	1.920 cc.	2,900	5,560
10	Du 1er au 2 mars	1.430 cc.	2,000	2,860
11	Du 2 au 3 mars	1.520 cc.	2,000	3,040
12	Du 3 au 4 mars	1.200 cc.	1,200	1,440
13	Du 4 au 5 mars	1.200 cc.	1,200	1,440
14	Du 5 au 6 mars	1.000 cc.	0,300	0,300
15	Du 6 au 7 mars	1.300 cc.	0,200	0,260
16	Du 7 au 8 mars	1.180 cc.	0,200	0,236
17	Du 8 au 9 mars	1.200 cc.	0,100	0,120
18	Du 9 au 10 mars	2.185 cc.	0,100	0,218
19	Du 10 au 11 mars	1.500 cc.	0,200	0,300
20	Du 11 au 12 mars	1.215 cc.	0,400	0,486
21	Du 12 au 13 mars	1.060 cc.	0,100	0,106
22	Du 13 au 14 mars	1.425 cc.	0,200	0,285
23	Du 14 au 15 mars	1.520 cc.	0,100	0,152
24	Du 15 au 16 mars	1.375 cc.	0,400	0,550
25	Du 16 au 17 mars	—	—	—
26	Du 17 au 18 mars	1.400 cc.	0,400	0,560
27	Du 18 au 19 mars	1.800 cc.	0,400	0,720
28	Du 19 au 20 mars	1.500 cc.	0,200	0,300
29	Du 20 au 21 mars	1.375 cc.	0,200	0,275
30	Du 21 au 22 mars	1.875 cc.	0,400	0,750
31	Du 22 au 23 mars	650 cc.	0,400	0,260
32	Du 23 au 24 mars	1.000 cc.	0,200	0,200
33	Du 24 au 25 mars	830 cc.	0,400	0,332
34	Du 25 au 26 mars	2.000 cc.	0,200	0,400
35	Du 26 au 27 mars	1.500 cc.	0,200	0,300
36	Du 27 au 28 mars	1.500 cc.	0,040	0,060
37	Du 28 au 29 mars	1.500 cc.	0,200	0,300
38	Du 29 au 30 mars	1.500 cc.	0,200	0,300
39	Du 30 au 31 mars	1.500 cc.	0,200	0,300
40	Du 31 au 1er avr.	1.500 cc.	0,200	0,300

Nota. — L'urine n° 25 a été perdue par suite d'une erreur de l'infirmière chargée de la recueillir.


POLYNEVRITE ARSENICALE
ELIMINATION DE L'ARSENIC
DANS LES URINES
PENDANT 40 JOURS
ARSENIC EN MILLIGRAMMES
6 mg
5,500
5
4,500
4
3,500
3
2,500
2
1,500
1
0,500
300
200
100
0
2.3 DIMERCAPTOPROPANOL
EN MILLIGRAMMES
INTRAMUSCULAIRES
20 21 22 23 24 25 26 27 28 29
Février
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31
Mars
1 2 3 4
Avril

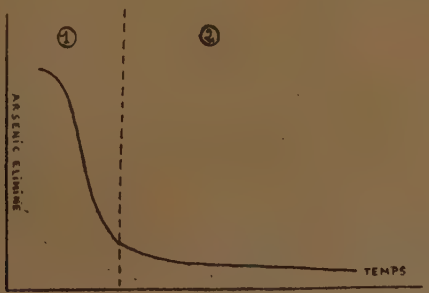
COMMENTAIRE DU GRAPHIQUE D'ELIMINATION ARSENICALE DANS LES URINES POURSUIVIE PENDANT 40 JOURS

Un calcul simple montre que, pendant ces 40 jours, le malade a éliminé au total : 33 milligrammes 822 d'arsenic. Si on se réfère aux deux chiffres d'élimination quotidiens mesurés avant le début du traitement, on constate que l'élimination moyenne par 24 heures est de 0,440 mg d'arsenic. On peut admettre que ce chiffre serait celui de l'élimination moyenne en l'absence de tout traitement détoxicant, puisque, à partir du moment où ont cessé les dernières injections de B.A.L. (14 mars), nous voyons les chiffres d'élimination par 24 heures descendre à cet ordre de grandeur. La moyenne d'élimination arsenicale, sous l'action du traitement, s'établit donc aux environs de 0,845 milligrammes.

Si le traitement n'avait pas eu lieu, il est logique d'admettre que l'élimination se serait poursuivie au rythme nycthéméral de 0,440 mg d'arsenic. Dans ces conditions, pour éliminer les 33,822 milligrammes d'arsenic réellement éliminés, il eut fallu 77 jours au lieu de 40.

On peut donc en déduire que le traitement par le 2-3 dimercaptopropanol a provoqué l'élimination de l'arsenic par les urines deux fois plus vite que le mécanisme physiologique.

D'autre part, la courbe d'élimination normale d'arsenic affecte l'allure générale suivante :



C'est ce que Merklen et Fleury (18) étudiant l'élimination urinaire, après administration de novarsenobenzol, constatent. Ils signalent avoir observé qu'après trois injections successives de novarsenobenzol, respectivement de 0,15, 0,90 et 0,90 g, l'élimination arsenicale est de 1 à 2 mg après la première injection, de 6-8 à 10 mg après la seconde, et de 10 à 20 mg après la troisième, pour tomber ensuite à 5 à 3 mg et au septième jour à 1 à 2 mg.

Il est donc rationnel de penser que le traitement doit se situer le plus rapidement possible, de façon que le B.A.L. agisse plus sur l'arsenic non encore combiné, la défixation de l'arsenic fixé étant certainement plus difficile à opérer que celle de l'arsenic non combiné.

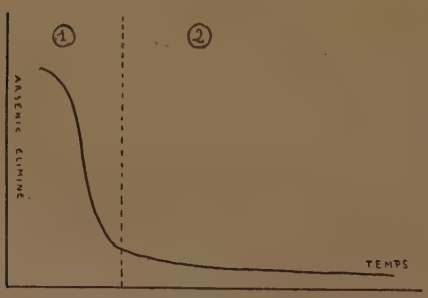
A la date où ont été mesurés les chiffres d'élimination témoins (22 et 23 février), on devait donc se trouver dans la partie n° 2 du graphique, comme en témoigne le dosage initial d'arsenic qui avait révélé une teneur de 12 milligrammes par litre d'arsenic sur un échantillon de 35 cc.

L'hypothèse suivante peut ainsi être proposée :

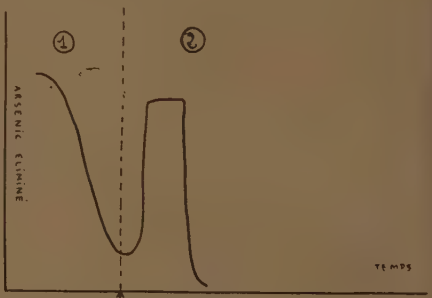
En l'absence de traitement, et pour une intoxication donnée, l'élimination arsenicale commence très tôt dès le début de l'intoxication et se produit à doses élevées pendant les deux ou trois premiers jours, pour décroître très vite et se poursuivre pendant longtemps à des chiffres quotidiens faibles.

Sous l'action du traitement au B.A.L., l'élimination arsenicale regagne les valeurs élevées de l'élimination physiologique des premiers jours, pour rejoindre ensuite les mêmes chiffres quotidiens. Mais, entre temps, le « stock » d'arsenic emmagasiné dans le foie, le système réticulo-endothélial (1) et les phanères aura fortement diminué.

Ceci peut s'objectiver par les schémas suivants :



ELIMINATION PHYSIOLOGIQUE D'ARSENIC POUR UNE INTOXICATION DONNÉE.



ELIMINATION D'ARSENIC SOUS L'INFLUENCE DU 2-3 DIMERCAPTOPROPANOL.

Les chiffres d'élimination trouvés dans les derniers jours de cette série de dosages s'établissent autour du chiffre moyen de 0,300 mg par 24 heures. Il n'est pas sans intérêt de noter que ces chiffres sont nettement anormaux par rapport à la teneur normale de l'urine en arsenic ; c'est ainsi que Griffon, Buisson et Bardou (11) ont montré que les taux d'élimination normaux chez les sujets sains n'ayant pas subi de traitements arsenicaux récents,

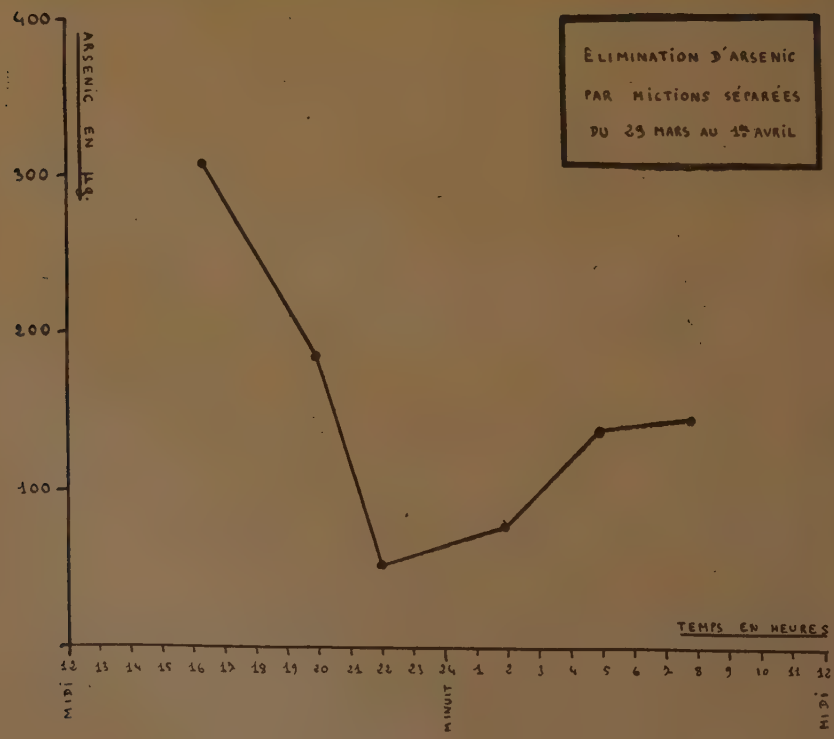
(1) Van Haecke, Merville, Breton et Guidoux (13) admettent une imprégnation de l'organisme et spécialement du système réticulo-endothélial pendant 90 jours.

varient entre 0,008 mg, chiffre le plus faible, et 0,15 mg, chiffre le plus fort. Entre ces extrêmes, 50 pour cent des sujets éliminent entre 0,01 et 0,03 mg d'arsenic par 24 heures. Notre malade éliminait donc, 50 jours après le début de sa polynévrite, des quantités d'arsenic 10 à 20 fois plus élevées que la moyenne. Sachant que cette élimination se poursuit pendant fort longtemps avant de rejoindre les chiffres normaux, il est donc intéressant de noter que le diagnostic étiologique d'une polynévrite arsenicale peut être porté rétrospectivement et que même l'atteinte fruste, ne donnant aucun syndrome clinique appréciable, peut être décelée par le seul dosage d'arsenic dans les urines. Nous insisterons dans nos conclusions sur l'intérêt de ce dosage.

ETUDE DE L'ELIMINATION PAR MICTIONS SEPAREES

Nous avons fait recueillir les urines du malade, miction par miction, afin d'y doser l'arsenic. Cette observation a été suivie du dimanche 29 avril, à 12 heures, au lundi 1er mars à 12 heures. Les résultats suivants ont été obtenus :

Nombre de mictions	Heure d'émission	Volume	Arsenic en mg. par litre pour l'échantillon	Arsenic en mg. rapporté au volume
1	16,30	280 cc.	1,1	0,308
2	20,00	310 cc.	0,6	0,186
3	22,00	260 cc.	0,2	0,052
4	2,00	380 cc.	0,2	0,076
5	5,00	330 cc.	0,4	0,132
6	8,00	360 cc.	0,4	0,144



La transcription graphique de ces chiffres est plus éloquente et montre que la plus forte teneur en arsenic se trouve concentrée dans la première miction.

B. - ELIMINATION PAR LES PHANERES

Plutôt que d'employer le mot « élimination », il serait plus correct d'employer le mot « stockage ». Il semble en effet que l'arsenic localisé dans les cheveux et les ongles ne soit pas définitivement fixé et que le 2-3 dimercaptopropanol soit capable de déplacer l'arsenic de ses combinaisons avec les kératéines.

1° *Cheveux*

L'arsenic est dosé dans les cheveux par la même méthode que pour l'urine, après destruction de la matière organique du cheveu, suivant la technique des dosages par « tronçons » précisés par Griffon, Derobert et Clavelin (19). Cette technique consiste à prélever une mèche de cheveux coupés au ras du cuir chevelu et coupés à partir de la racine en tronçons de 1 cm chacun. Un dosage d'arsenic est fait sur chacun de ces tronçons de mèche et donne les résultats suivants :

Tronçon n°	Poids de cheveux en gr.	Arsenic dans l'essai en mg.	Arsenic pour 1.000 g. en mg.
Mèche entière	0,148	0,006	40,5
De racine à 1	0,002	0,002	1.000
De 1 à 2	0,0055	0,002	363
De 2 à 3	0,021	0,001	47
De 3 à 4	0,016	0,001	62
De 4 à 5	0,011	Traces	—
De 5 à 6	0,007	0,001	142

Ces résultats concordent avec ceux déjà obtenus dans des cas semblables par Vitte et Robillard (15) et par Griffon et montrent que l'arsenic est présent, à teneur fort élevée, à la base du poil et à son extrémité ; il est tentant d'en déduire que ces doses correspondent à des dates d'intoxication différentes et de les déterminer, connaissant la vitesse de croissance du poil. Malheureusement, ce calcul n'est pas exact et les chiffres n'indiquent rien en

ce qui concerne la date de l'empoisonnement. Ils ne sont intéressants à connaître que pour leur valeur élevée.

2° *Modifications observées au niveau de la peau et des ongles*

Il est classique de décrire, parmi les manifestations de l'arsenicisme chronique, les hyperkératoses palmo-plantaires qui, lorsque l'intoxication arsenicale a eu lieu par des poussières arsenicales au contact des téguments, provoquent des ulcérations appelées « pigeonnaux ».

Les hyperkératoses ne manquaient pas chez notre malade. Nous avons trouvé intéressant de les mettre en évidence par examen en lumière de Wood, qui permet de constater que les paumes des mains sont d'une fluorescence intense, tandis que le dos de la main apparaît, par contraste, extraordinairement mat ; seuls, les ongles s'illuminent très vivement.

Il est donc intéressant de recourir plus volontiers à cet examen qu'on ne le fait en général et ne pas lui demander plus qu'une excellente mise en évidence d'hyperkératoses dont la constatation n'est parfois pas facile.

D'autre part, les ongles présentaient de façon nette le phénomène décrit sous le nom de Bandes de Mees. Ces bandes se sont d'ailleurs atténuées petit à petit au cours du traitement, sans que la pousse de l'ongle puisse être incriminée.

C. - DOSAGE DE L'ARSENIC DANS DIFFERENTS LIQUIDES DE L'ORGANISME

1. — Sang

L'arsenic a été dosé dans le sang du malade deux jours après son entrée à l'hôpital. Il a été trouvé à doses relativement importantes. Cinq jours plus tard on ne pouvait plus en trouver. Ces résultats sont assez habituels, l'arsenic ne se trouvant dans le sang circulant que dans les premiers jours de l'intoxication. Voici les chiffres trouvés en opérant sur 10 cc de sang total, après minéralisation et dosage de l'arsenic par la technique habituelle.

— Dimanche 22 février : 0,400 mg par litre de sang.

— Vendredi 27 février : traces indosables.

2. — Bile

Prélèvement de bile fait sur le malade à jeun depuis 8 heures. Tubage duodénal à la sonde d'Einhorn, suivi sous écran. Après franchissement du pylore, au bout d'une heure et demie, on recueille de la bile A. Le prélèvement fait, on injecte par la sonde 30 cc de solution au sulfate de magnésie à 30 %, tiédie à 37°. Après 15 minutes, on recueille de la bile B. Une demi-heure après la

bile recueillie, mélange de bile vésiculaire et de bile hépatique, constitue la bile C.

Nature du prélèvement	Arsenic en mg. dans l'échantillon	Arsenic en mg. par litre
Suc gastrique	0,003	0,300
Bile A	0,003	0,300
Bile B	traces	traces
Bile C	0,0025	0,250

(Prélèvement du 16 mars 1948. — Dosage sur 10 centimètres cubes, technique habituelle.)

Dans les conditions de prélèvement précisées plus haut, la bile B prélevée avait des caractères physiques qui permettaient de l'identifier comme étant bien de la bile de sécrétion vésiculaire.

Les chiffres trouvés permettent d'orienter une recherche ultérieure sur l'animal vers l'étude du pouvoir de concentration de la vésicule biliaire vis-à-vis des toxiques minéraux. Si les chiffres trouvés ne sont pas entachés d'erreur, il serait donc permis de penser que la vésicule biliaire n'a pas de pouvoir de concentration vis-à-vis des sels arsenicaux, ceux-ci, sécrétés par le foie, étant résorbés au niveau de la muqueuse vésiculaire.

Cette façon de voir est conforme aux résultats de Hitto Iwagana et de Hobishi Nakashima (9 et 10). On a démontré d'autre part que des solutions toxiques de chlorhydrate de morphine ou de pilocarpine injectées dans la cavité vésiculaire à l'aide d'une fistule biliaire diffusaient de 15 à 18 minutes après l'injection avec apparition de leurs signes toxiques propres.

Il ne nous a malheureusement pas été possible de répéter ce dosage dans un but de vérification : le malade a dégluti la sonde, si bien que nous n'avons pu recueillir de bile B.

Nature du prélèvement	Arsenic en mg. dans l'échantillon	Arsenic en mg. par litre
Bile A avant SO^4Mg.	0,00045	0,060
Bile A après SO^4Mg.	0,00195	0,260

(Prélèvement du 2 avril 1948. — Dosage sur 7 cc. 5, technique habituelle.)

Il sera intéressant de vérifier si ces résultats se retrouvent expérimentalement chez le chien. Ils ne permettent évidemment pas de tirer une conclusion quelconque pour l'instant.

VI. - MODIFICATIONS SANGUINES AU COURS DE L'INTOXICATION ARSENICALE CHRONIQUE

Dans une étude d'ensemble sur les modifications sanguines au cours de l'intoxication arsenicale chronique, Hadjioloff (21) signale une polyglobulie avec augmentation du taux de l'hémoglobine. Nous n'avons pas retrouvé cette modification au cours des examens réguliers pratiqués chez notre malade pendant son passage à l'hôpital. Il semble d'ailleurs que ce phénomène ne soit nullement constant, car ce n'est que dans 17 pour cent des cas qu'Hadjioloff a relevé une augmentation nette des globules rouges.

Les leucocytes sont en nombre sensiblement normaux ; le même auteur avait signalé une leucopénie relative dans la moitié des cas qu'il avait eu à examiner ; il signale également une lymphocytose au-dessus de 35 pour cent qui ne se retrouve pas ici.

Par contre, on constate une légère éosinophilie, dont l'origine peut toutefois être rapportée à une parasitose antérieure (on avait trouvé chez le malade des kystes de lamblias peu de temps avant son hospitalisation) ; dans leur publication, Thiry et de Sutter (23) signalent qu'ils ont observé une éosinophilie prononcée dans 15 pour cent des cas observés.

Voici les variations que Linnew (22) a observées au cours d'une étude collective portant sur 170 sujets :

Anémie (moins de 4 M. de globules rouges)	70 cas : 46 %
Leucopénie (leucocytes, moins de 6.000)	152 cas : 89 %
Leucopénie (leucocytes, moins de 4.000)	64 cas : 43 %
Lymphocytose	141 cas : 83 %
Eosinophilie	65 cas : 43 %

L'examen du sang ne semble donc pas apporter beaucoup de renseignements, soit sur le diagnostic, soit sur l'évolution de la polynévrite arsenicale. Il n'en est pas de même pour l'intoxication par l'hydrogène arsénié où cet examen a une importance de tout premier plan.

MODIFICATIONS SANGUINES AU COURS DE L'INTOXICATION ARSENICALE CHRONIQUE DE MONSIEUR L.

	15 janvier	22 février	6 mars	10 mars	5 avril	13 avril	8 mai
Hématies	4.040.000	4.170.000	4.150.000	3.920.000	3.890.000	4.630.000	4.570.000
Leucocytes	5.000	7.600	6.400	5.800	5.800	4.800	4.000
Taux d'hémoglobine .	—	—	—	80 %	80 %	80 %	—
Formule leucocytaire :							
— Polynucléaires neutrophiles	36	44	40	—	65	61	67
— Polynucléaires éosinophiles	5	8	5	—	3	4	—
— Polynucléaires basophiles	0	2	1	—	—	—	—
— Lymphocytes	33	26	30	—	7	11	10
— Moyens mononucléaires	—	10	17	—	22	19	11
— Monocytes	1	10	6	—	3	5	12

Nota : Les analyses, à partir du 22 février, ont toutes été faites à l'hôpital Saint-Antoine.

VII. - ETUDE DES VARIATIONS DU POUVOIR ANTIPROTEOLYTIQUE DU SERUM SANGUIN CHEZ LE MALADE

Il nous a paru intéressant de relater les résultats obtenus par l'étude des variations du pouvoir antiprotéolytique du sérum sanguin de notre malade pendant la période d'observation. On sait, en effet, que tout sérum sanguin possède la propriété de modifier la lyse des protides au cours des processus diastasiques : les facultés digestives exercées par les ferments protéolytiques sur les substances protidiques sont généralement diminuées et peuvent même disparaître en présence de sérum humain.

Il suffit en effet d'ajouter au système ferment trypsique + protide une faible quantité de sérum sanguin pour diminuer considérablement et même annuler l'action protéolytique. Les variations physiologiques et pathologiques du pouvoir antiprotéolytique du sérum sanguin ont été bien étudiées et, d'après les travaux existants, elles se traduisent presque toujours par une augmentation. C'est ainsi qu'on a pu le vérifier dans les états suppuratifs, les pneumonies, broncho-pneumonies et cancers. Nous nous sommes posé la question de connaître si, dans les cas d'intoxication par les sels de métaux lourds, le pouvoir antiprotéolytique variait également dans le sens d'une augmentation.

L'étude en a été faite expérimentalement chez le lapin et nous avons pu, lors du passage de notre malade à l'hôpital, appliquer cette recherche à l'homme.

La technique suivie est celle préconisée par Le Breton dans sa thèse (45) et dont le principe est le suivant :

Un système fermentaire est constitué par un mélange de fibrine de porc (protide) et de pancréatine (ferment). A ce mélange, on ajoute le sérum sanguin dont on veut mesurer le pouvoir anti ou protéolytique. L'action diastasique est réalisée par un séjour au bain-marie à 37° pendant 1 heure trente ; au bout de ce temps, les acides aminés libérés dans cette réaction sont dosés par la méthode volumétrique de Sorensen, dite formol-titration (blocage par le formol des fonctions amines et titration de la fonction acide par de la soude titrée en présence de phtaléine de phénol).

Ce dosage est effectué comparativement à une gamme préparée dans les mêmes conditions avec des quantités croissantes de pancréatine.

L'expression des résultats, qui traduit le pouvoir antiprotéolytique, est donnée par le pourcentage d'accroissement ou de réduction de l'activité trypsique du système fermentaire et se lit simplement sur un graphique.

Dans le mode opératoire bien précisé par ailleurs, le pouvoir antiprotéolytique du sérum examiné se définit par le pourcentage de la fibrine non dégradée à la suite de l'action inhibitrice d'un

centimètre cube de ce sérum dans les conditions expérimentales fixées.

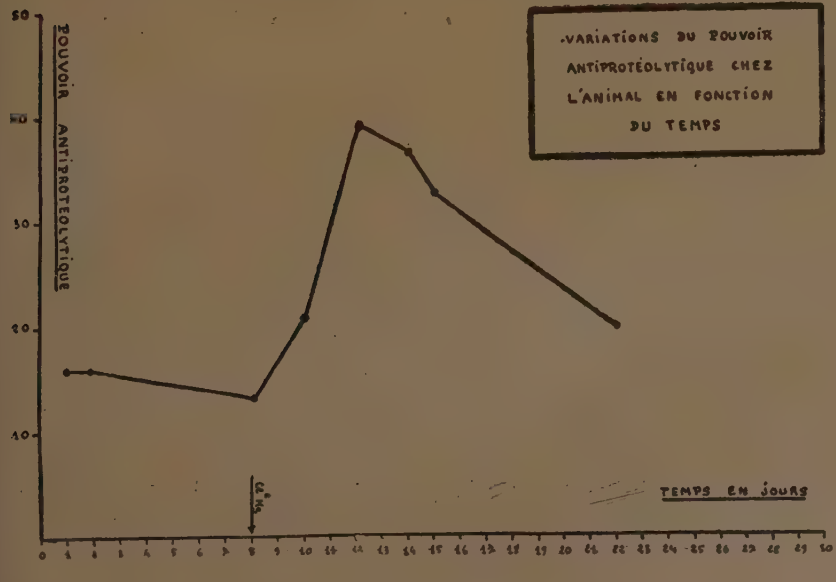
Dans les mêmes conditions, le pouvoir protéolytique du sérum examiné se définit par le pourcentage de l'accroissement de fibrine dégradée à la suite de l'action d'un centimètre cube de ce sérum.

Résultats obtenus chez l'animal

Nous avons choisi pour ce travail une lapine blanche non gravide de 4 kg 200. Les prélèvements de sang sont faits régulièrement par ponction de la veine marginale de l'oreille, dont on retire chaque fois environ 5 cc. Il a été injecté par voie intramusculaire, en deux endroits différents, une solution de chlorure mercurique dans du sérum physiologique dont 1 cc représente 1 milligramme de sublimé. Au total, l'animal a reçu 4 milligrammes de sublimé.

Date	Pouvoir antiprotéolytique	Observations
22 octobre 1947	16	Témoin
23 octobre 1947	16	Témoin
29 octobre 1947	13	Inj. de chl. merc.
31 octobre 1947	21	
2 novembre 1947	39	
4 novembre 1947	37	
5 novembre 1947	33	
12 novembre 1947	20	
19 novembre 1947	25	

Ces chiffres s'objectivent sur le graphique suivant.



On peut donc conclure — avec prudence toutefois, car il ne s'agit que d'une expérience unique — que pour une intoxication donnée, faible d'ailleurs (la dose léthale pour le chlorure mercurique est de 3 milligrammes par kilo de poids chez le lapin), le pouvoir antiprotéolytique augmente d'une façon notable, passe par un maximum, puis revient au voisinage de sa valeur primitive. Tout se passe comme si les variations du pouvoir antiprotéolytique suivaient la marche de l'intoxication. Les diminutions observées après le maximum peuvent s'interpréter comme corrélatives à l'élimination du toxique. Il serait intéressant de suivre les variations du pouvoir antiprotéolytique en fonction de l'intensité de l'intoxication et en particulier de vérifier si une intoxication à dose deux fois plus forte donne une augmentation des chiffres de ce pouvoir dans une même proportion.

Résultats chez le malade

Le pouvoir antiprotéolytique du sérum sanguin du malade a été mesuré quatre fois au cours du séjour qu'il a fait à l'hôpital Saint-Antoine. L'interprétation des résultats est beaucoup plus difficile, étant donnée l'ignorance où nous sommes de la valeur moyenne du pouvoir antiprotéolytique normal chez cet homme. Nous nous proposons de le mesurer dès que son intoxication sera définitivement terminée. Si on se réfère au chiffre moyen habituel, le pouvoir antiprotéolytique du sérum sanguin de l'homme est de 20.

Date	Pouvoir antiprotéolytique
22 février	43
29 février	48
24 mars	38
14 avril	42

Ces chiffres semblent donc montrer que, dans l'intoxication arsenicale chronique, le pouvoir antiprotéolytique diminue au fur et à mesure que se poursuit l'élimination du toxique. Cette constatation coïncide avec les résultats obtenus chez le lapin.

Quoi qu'il en soit, les chiffres trouvés chez le malade, alors qu'il était en pleine période d'intoxication arsenicale, sont nettement plus élevés que les chiffres normaux du sérum sanguin normal. Ce résultat coïncide avec la constatation qu'a faite Le Breton de l'augmentation du pouvoir antiprotéolytique chez les femmes enceintes soumises au traitement de l'autohémothérapie, associée au sulfarsenobenzol.

PREMIÈRE PARTIE

CHAPITRE 2

POLYNEVRITE ARSENICALE DE MONSIEUR D.

I. - INTRODUCTION

Alors même que notre précédent malade s'apprêtait à quitter l'hôpital Saint-Antoine, nous avons eu la chance — les intéressés seraient probablement d'un avis différent — de pouvoir examiner un second malade, intoxiqué également par l'arsenic, également affaire criminelle.

Les journaux du 27 avril 1948 en parlaient suivant la terminologie habituelle et dans la rubrique des faits divers du journal que nous avons cité comme introduction au premier malade, on pouvait lire à très peu de chose près la même histoire, exprimée de façon identique.

Ces deux cas, vus en si peu de temps, tendraient à prouver que l'intoxication criminelle par l'arsenic n'est pas, contrairement à ce que l'on pense, aussi rare qu'on le dit, à moins que la mode ou l'inconsciente suggestion des romans policiers, des pièces de théâtre (Arsenic et Vieilles Dentelles) ou des films (Les Condamnés) n'en provoque une recrudescence.

Le cas qui nous intéresse maintenant est différent quant au mode d'intoxication.

Selon les renseignements de l'interrogatoire de police, il aurait été donné en tout et pour tout au malade une pincée d'anhydride arsénieux mélangée à des aliments. Il est difficile d'apprécier la dose ainsi administrée ; on peut l'évaluer à cinq centigrammes environ.

A la suite de cette administration, et après la classique phase gastro-intestinale, le malade a présenté une polynévrite à type essentiellement chiropodal et qui a été beaucoup moins grave que celle de son confrère. A aucun moment il n'a cessé de marcher ; par contre, l'évolution de sa polynévrite a été longue. Son intoxication remonte au 12 janvier et au moment où nous l'avons vu pour la première fois, il marchait à peine mieux que le malade que nous avons traité et dont l'atteinte avait été beaucoup plus sévère.

Il était difficile de ne pas sourire en les voyant tous les deux faire des comparaisons sur leurs états respectifs et s'essayer à la course à pied dans la cour de l'hôpital.

II. - HISTOIRE DE LA MALADIE

M. D., 44 ans, ingénieur verrier dans une petite ville normande, consulte le 21 avril 1948 en vue de se faire traiter pour les séquelles d'une polynévrite arsenicale qui dure depuis le début de l'année.

M. D. dit n'avoir jamais été malade auparavant, sauf deux ou trois crises d'origine hépatique de peu d'importance et classées comme des manifestations d'insuffisance hépatique. Sa mère, qui l'accompagne, nous dit qu'il est très sportif et qu'à plusieurs reprises il a été vainqueur dans des courses à pied.

Le 12 janvier 1948 survient le premier accident gastro-intestinal dont la netteté a frappé le malade, à la suite de l'ingestion d'un restant de gâteau de riz dont il a été le seul à manger. Il est alors pris de vomissements violents et de diarrhée pendant deux à trois jours.

Cette phase d'intolérance gastrique dure huit jours au total. Dans le même temps, il constate que ses urines sont très diminuées en volume et très colorées.

Pendant ces huit jours, malgré les vomissements, son appétit n'est que diminué dans les deux premiers jours, pour redevenir ensuite normal.

Le 23 janvier, la phase gastro-intestinale est terminée et l'état du malade nettement amélioré.

Le 24 janvier, le malade est frappé par le fait qu'il constate fortuitement que son pied droit est insensible. Cette découverte l'impressionne au point qu'il la consigne sur son agenda, qu'il nous montre, et il a noté par la suite, chaque fois que l'occasion se représentait, l'apparition d'un signe nouveau, ce qui permet de suivre les étapes de l'installation de la polynévrite.

Le 25 janvier, il mesure sa température qui est de 38° 5, fait venir un médecin qui diagnostique un épisode pulmonaire banal, et il en profite pour attirer son attention sur les troubles de la sensibilité qu'il a remarqués à son membre inférieur droit. Procédant alors à l'examen neurologique du malade, le médecin constate l'anesthésie au tact et à la piqûre des téguments des deux jambes, l'abolition des réflexes achilléens et rotuliens, un signe de Romberg. Il prescrit Benerva Forte par la bouche et, pensant à un possible tabès, demande au malade de se rendre à Rouen en vue de faire pratiquer les examens sérologiques de la syphilis.

Au lieu de se rendre à Rouen, le malade préfère venir à Paris, où il est hospitalisé pendant huit jours.

Les diagnostics de syphilis, botulisme et polyomiélite sont successivement éliminés.

Les examens de sang et de liquide céphalo-rachidien se montrent négatifs vis-à-vis du B.W. et du Hecht.

Divers examens de laboratoire n'apportent pas de renseignements nouveaux.

Le diagnostic étiologique semble ne pas avoir été vu ; un traitement banal de Bévitine lui est prescrit, qui n'amène aucun résultat.

Le malade regagne son domicile, cependant que la phase de paralysie non seulement ne s'améliore pas, mais au contraire s'aggrave. Toutefois, à aucun moment il n'est obligé de se coucher et il se traîne avec la volonté de marcher.

Il consulte à nouveau à Paris, s'ouvre de ses soupçons sur un empoisonnement arsenical aux médecins qui l'examinent, leur montre les modifications qu'il a remarquées sur ses ongles, qui sont interprétées comme des signes d'origine hépatique. Enfin, sur son insistance, un interne l'examine plus attentivement, reconnaît les signes de l'intoxication arsenicale et l'adresse au Laboratoire de Médecine légale de la place Mazas pour se faire examiner, où des prélèvements d'urine et de cheveux sont immédiatement pratiqués.

Le dosage de l'arsenic dans ses urines révèle 0,300 mg par litre, chiffre environ dix fois plus élevé que la normale.

III. - OBSERVATION DU MALADE

Nous nous trouvons en présence d'un homme grand (plus de 1 m 80), maigre, qui arrive avec une marche légèrement ataxique, en s'aidant d'une canne. Il est accompagné de sa mère, Mme C., et tous deux répondent avec franchise et bon sens aux questions qui leur sont posées. M. D. semble appartenir à un milieu social qui lui permet de juger son état avec beaucoup de clairvoyance.

Examen neurologique

Force musculaire segmentaire.

Membres inférieurs : la force musculaire est bonne à la flexion mais faible à l'extension de la jambe. La force du quadriceps est bonne.

Membres supérieurs : la force musculaire semble bonne pour tous les doigts à la flexion. Elle semble meilleure pour les deux derniers doigts de chaque main, ce qui peut s'observer dans les gestes courants du malade : c'est ainsi qu'il délace ses souliers en se servant de son auriculaire et de son annulaire. Flexion et extension des avant-bras sont bonnes. Il se souvient avoir observé un affaissement de ses éminences thénar et hypothénar.

Etude des réflexes.

Membres inférieurs : réflexe achilléen aboli. Réflexe rotulien aboli aux deux membres. Il n'y a pas de signe de Babinski.

Membres supérieurs : les réflexes stylo-radial et cubito-pronateur sont normaux.

Etude de la sensibilité.

Anesthésie à peu près totale au tact et à la piqûre sur tous les téguments de la jambe.

Sensibilité au chaud et au froid normale sur tous les téguments de la jambe et du bras.

Le malade reconnaît avoir eu des hyperesthésies qu'il n'a plus

maintenant : sensation de déchirures lors du grattage de la plante du pied ; sensation d'un bas très serré s'arrêtant juste au-dessous de la protubérance tibiale.

Ses mollets ont, nous dit-il, été très atrophiés, mais semblent actuellement normaux. De même, les muscles de ses éminences thénar et hypothénar ont été très affaissés.

La sensibilité profonde n'est actuellement pas troublée ; toutefois, le malade reconnaît avoir eu des douleurs très vives à la pression des masses musculaires du mollet.

Examen des téguments.

On n'observe pas de coloration particulière des téguments, mais la mère du malade signale qu'il y a environ deux mois il avait une teinte jaune générale du visage qu'elle avait remarquée.

Il a eu une desquamation importante de la plante des pieds et de la paume des mains. Ses ongles présentent de façon particulièrement nette les Bandes de Mees.

L'examen neurologique a été complété par une étude de ses réactions électriques, pratiquée sur notre demande le 27 avril 1948, soit à peu près trois mois après le début de sa polynévrite. Les résultats en ont été les suivants :

Membres supérieurs : réactions électriques normales.

Membres inférieurs :

— Quadriceps : réaction de dégénérescence partielle légère.

— Extenseur commun : réaction de dégénérescence partielle.

— Péronniers : réaction de dégénérescence partielle.

— Triceps sural : réaction de dégénérescence partielle forte.

Ces modifications des réactions électriques existent des deux côtés ; elles sont plus marquées à droite (où la chronaxie du jumeau externe est de 16 sigmas).

Les réactions électriques des autres muscles sont normales. Il n'y a pas d'atteinte des muscles de la loge postérieure de la cuisse ; pas d'atteinte des adducteurs. Parmi les muscles de la loge antéro-externe de la jambe, le jambier antérieur n'est pas touché.

L'examen général du malade ne révèle rien d'anormal, sauf toutefois l'apparition, quelques jours après le début du traitement par le B.A.L., d'un signe de valeur : quelques ulcérations, à type de phlyctènes, sur le bord externe du pied et pouvant être interprétées comme des ulcérations d'origine arsenicale dues à la mobilisation de l'arsenic.

En résumé, l'intoxication arsenicale peut être diagnostiquée sans que la question d'un diagnostic différentiel se pose (1) ; cette

(1) Nous nous sommes, par la suite, posé la question suivante : soit un malade, syphilitique reconnu et traité par les arsenicaux, qui fait un tabès. Pour une raison quelconque, il est intolérant à l'arsenic et fait comme seule manifestation d'intolérance une polynévrite. Sera-t-il possible de déceler alors — du point de vue clinique — la part qui revient au tabès et la part qui revient à l'intoxication arsenicale ?

intoxication chronique a provoqué essentiellement une polynévrite à type de paraplégie, l'atteinte prédominant, comme il est classique de l'observer, sur les muscles extenseurs.

IV. - TRAITEMENT PAR LE B.A.L. ET RESULTATS

Bien que cette polynévrite ait daté de plus de trois mois, et malgré les difficultés d'ordre pratique, le malade n'ayant pas voulu se faire hospitaliser pendant la durée du traitement, il nous a paru intéressant de tenter chez lui le traitement par le B.A.L. Nous n'en espérions pas, à vrai dire, d'amélioration clinique notable ; par contre, étant donné le chiffre quotidien assez élevé de son élimination arsenicale urinaire (300 µg par jour), nous espérions provoquer chez ce sujet, vierge de tout traitement antidotique, une élimination accrue. C'est bien ce que l'expérience a montré.

Voici, résumées en un tableau, les doses de B.A.L. qui lui ont été injectées, en même temps que les chiffres d'élimination arsenicale correspondants :

Dates	B. A. L.	Volume des urines de 24 heures	Arsenic 0/00 en mg. dans dans l'échant.	Arsenic en mg. par 24 heures
26 avril	125 mg.	1.220 cc.	0,400	0,488
27 avril	175 mg.	1.025 cc.	0,200	0,205
28 avril	200 mg.	1.680 cc.	1,	1,680
29 avril	—	980 cc.	0,200	0,196
30 avril	—	960 cc.	0	0
1er mai	—	—	—	—
2 mai	—	950 cc.	0	0
3 mai	—	—	—	—
4 mai	—	—	—	—
5 mai	100 mg.	—	—	—
6 mai	150 mg.	—	—	—
7 mai	150 mg.	—	—	—
8 mai	200 mg.	—	—	—
9 mai	—	1.250 cc.	0,100	0,125
10 mai	—	1.400 cc.	0	0

Les doses de B.A.L. ont été injectées en deux fois dans la journée, par voie intramusculaire ; elles n'ont donné lieu à aucun moment à des phénomènes toxiques, sauf vers la fin de la seconde

série, au 4e jour (samedi 8 mai), une grande fatigue générale de quelques heures.

Il lui a été prescrit simultanément quatre comprimés par jour de Laroscorbine, à poursuivre pendant un mois ; il lui a été conseillé de boire abondamment ; il s'est fait masser et, de lui-même, s'est rendu deux à trois fois au bain de vapeur dont il tirait, paraît-il, grand bien.

Les résultats du traitement par le B.A.L., à en juger par les chiffres d'élimination arsenicale, semblent concluants, puisqu'ils montrent que, dès le début du traitement, l'élimination urinaire qui était de l'ordre de 0,400 mg par litre monte à 1 mg, soit à peu près trois fois plus.

Du point de vue clinique, il ne nous a malheureusement pas été possible de le suivre, car dès la série de B.A.L. finie il avait regagné Rouen. Cependant, le 23 mai dernier, nous recevions de lui une lettre où il nous disait notamment : « ... je suis heureux de constater avec vous cette élimination importante d'arsenic. J'ai d'ailleurs constaté une amélioration parallèle de ma polynévrite. Je suis actuellement en mesure de marcher beaucoup plus rapidement, par exemple hier j'ai circulé durant deux heures avec seulement deux arrêts de cinq minutes environ. Couché sur le sol, je me relève sans autre appui que le sol, etc. »

Il nous est impossible de faire la part, dans cette affirmation, de l'optimisme psychique et du réel ; il serait cependant bien décevant de ne pas croire à la réalité de son amélioration clinique.

DEUXIÈME PARTIE

CHAPITRE 1

CONSIDERATIONS GENERALES SUR LE TRAITEMENT DES POLYNEVRITES ARSENICALES

I. - TRAITEMENTS ANCIENS

Le traitement de la polynévrite arsenicale tel qu'il est habituellement décrit est en réalité un traitement symptomatique plus ou moins applicable à toutes les polynévrites. Nous nous proposons, après avoir rappelé les différentes thérapeutiques habituellement employées, de dégager les bases rationnelles d'un traitement de la polynévrite arsenicale et de proposer un schéma de traitement.

On peut distinguer dans les traitements classiques deux phases :

A. — La thérapeutique de l'empoisonnement reconnu et diagnostiqué (intoxication aiguë) ;

B. — Le traitement de la polynévrite elle-même.

La première phase est en réalité celle de toute intoxication arsenicale aiguë ; il est rare que ces deux phases se fassent suite, car en général la polynévrite est diagnostiquée tardivement et, à ce moment, la thérapeutique d'urgence de la phase gastro-intestinale, c'est-à-dire l'élimination stomacale par tous les moyens possibles, semble ne plus avoir d'intérêt.

A. - La thérapeutique de l'empoisonnement aigu.

a) *Le sesquioxyde de fer hydraté*, que l'on prescrit ainsi :

Hydrate de sesquioxyde de fer ..... 15 grammes
Eau ..... 600 grammes

Faire prendre un verre toutes les trois ou quatre minutes après avoir agité fortement le mélange.

b) *La magnésie hydratée :*

Magnésie hydratée ..... 30 grammes
Eau ..... 600 grammes

A prendre en trois fois.

c) *La norite (charbon actif).*

d) *La potion de Jeannel :*

N° 1. — Sulfate de fer ..... 60 grammes
Eau distillée ..... 250 grammes
N° 2. — Magnésie calcinée ..... 15 grammes
Eau distillée ..... 250 grammes

A prendre par cuillerées à soupe toutes les 5 minutes, puis tous les quarts d'heure.

Le but de tous ces produits est de provoquer l'absorption physique de l'arsenic et de permettre le transit intestinal sans résorption du toxique au niveau de l'intestin. De l'avis de Knoppers et

Kok (31), l' « antidote de l'arsenic », c'est-à-dire le mélange d'hydroxyde de fer et de magnésie, est le plus efficace, à condition qu'il exerce son action en milieu neutre ou alcalin.

B. - Le traitement symptomatique de la polynévrite constituée.

a) Les algies sont traitées par des bains tièdes et les antinévralgiques, aspirine en particulier. Les troubles de la vaso-constriction et de la vaso-dilatation mériteraient d'être traités soit par des vaso-dilatateurs, soit par des vaso-constricteurs.

b) Les paralysies. Immobilisation en bonne position, comme dans le traitement d'une polyomiélite. Cerceau dans le lit pour éviter l'équinisme.

Electrothérapie : soit le courant faradique, qu'on n'utilise que dans les cas où l'examen électrique n'aura pas montré de réaction de dégénérescence, c'est-à-dire sur les formes frustes ou sur les formes très améliorées par un traitement antérieur ; soit le courant continu pour les formes avec réactions de dégénérescence, c'est-à-dire la grande majorité des polynévrites. Ce traitement commence donc généralement par l'application de courant continu doux, par séances de 10 à 15 minutes, suivies par l'application de courant faradique dès que les signes marqués d'amélioration auront été constatés. Il sera poursuivi pendant toute la durée de la phase de paralysies.

L'ionisation médullaire, avec l'iodure de potassium à 1 % donnerait de bons résultats. La radiothérapie serait à utiliser dans les formes graves et traînantes.

Massages : leur utilité est incontestable pour entretenir l'activité d'un muscle qui n'a que trop tendance à s'atrophier : effleurage dans les cas douloureux, tapotage et pétrissage dès que les algies le permettent.

La strychninothérapie, ce médicament agissant par excitation du nerf ; la strychnine est administrée soit per os, soit par voie parentérale, cette dernière étant préférable. On commence généralement par des injections *sous-cutanées* de 0,0005 à 0,001 g. par jour, en augmentant d'un milligramme chaque jour jusqu'à atteindre la dose maxima, puis descente des doses dans l'ordre inverse.

c) Les séquelles sont du domaine de la mécanothérapie ou de la chirurgie (ténotomies).

d) Le traitement général.

C'est dans ce domaine qu'ont été faits les plus grands progrès de la thérapeutique.

1° *Le traitement antichoc.* Pratiqué par des mécanismes divers, tels que l'auto-hémothérapie, la phlycténothérapie, les peptones, le venin de cobra, etc.

Tinel préconise l'injection intraveineuse quotidienne de doses croissantes de chlorure de calcium (de 2 à 10 cc d'une solution

à 10 %), associée alternativement soit à une auto-sérothérapie également progressive (de 2 à 10 cc), soit aux injections intradermiques de peptone (0,25 cc d'une solution à 0,25 g. par cc).

Barre et Greiner provoquent cinq à six chocs par le Dmelcos.

2° *L'opothérapie hépatique*, par voie parentérale et per os.

3° *La vitaminothérapie B1*, dont les succès sont si nets dans les polynévrites alcooliques, n'a pas donné dans les polynévrites arsenicales de résultats aussi brillants. On l'administre per os et surtout par voie intraveineuse à raison de 100 mg par injection (Benerva Fortissima).

4° *La vitaminothérapie A*, surtout par voie intramusculaire, avec des doses fortes.

Enfin, le régime visera à fournir des aliments spécialement riches en phosphore : jaune d'œuf, cervelles, etc.

II. - EVOLUTION DU TRAITEMENT DE L'INTOXICATION ARSENICALE

Bien avant la découverte du B.A.L. qui, rappelons-le, remonte à 1941, des expérimentations nombreuses chez l'animal et chez l'homme avaient déjà montré l'importance des composés à groupements — SH dans la détoxication de l'arsenic.

C'est ainsi que, dès 1921, Mac Donagh avait préconisé le diorthodiamidothiobenzol, mais les injections intramusculaires faites avec ce composé étaient très douloureuses.

Mac Bright et Denis constatent qu'après injections intraveineuses de thiosulfate de sodium l'élimination de l'arsenic s'élève à 10 %.

Ayres et Anderson (25), aux Etats-Unis, préconisent l'injection, une fois par jour, de thiosulfate de sodium et constatent l'augmentation de l'excrétion arsenicale par les urines.

Ravault préconise l'hyposulfite de sodium par la bouche, trois cachets de 0,50 ou de 1 g. par jour, et injections intraveineuses, tous les deux jours, pendant une semaine, de 5 à 20 cc chaque fois, d'une solution à 20 %.

Le rôle des composés à groupements — SH libres, tels que la cystéine, le glutathion réduit, est prouvé par Binet et Weller (27) qui démontrent la diminution du glutathion hépatique sous l'influence des intoxications arsenicales prolongées. Fabre et Simonnet proposent l'emploi du glutathion pour son action antitoxique.

En 1943, des auteurs anglais (48) faisaient le point des principaux antidotes de l'arsenic et concluaient à l'importance des composés à groupement — SH : ils prédisaient un avenir particulièrement important à la cystéine et à l'acide paraminobenzoïque.

A cette époque, le B.A.L. était déjà découvert, mais il n'en était pas parlé, car c'était un secret militaire : Peters, en effet, dès 1941, avait découvert que les dithiols étaient doués d'une affinité

considérable pour les composés arsenicaux, et de tous les dithiols essayés (plusieurs dizaines) celui qui se montra le plus actif fut le 2-3 dimercaptopropanol ou dithiopropanol, pour lequel on proposa plus tard le nom de dimercaprol, de formule :

$$\begin{array}{l} CH^2 - SH \\ | \\ CH - SH \\ | \\ CH^2 - OH \end{array}$$

III. - LES BASES DU TRAITEMENT D'UNE POLYNEVRITE ARSENICALE

Un traitement rationnel de la polynévrite arsenicale peut être établi sur les données suivantes :

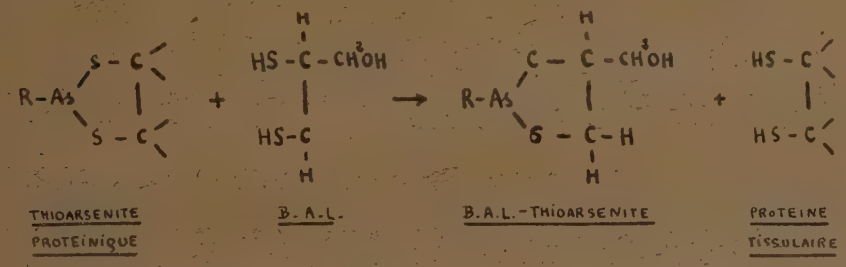
A. - LE B.A.L.

Le 2-3 dimercaptopropanol exerce une indiscutable action de désintoxication de l'organisme vis-à-vis de l'arsenic. Il réagit avec les composés arsenicaux pour former un composé stable ; ainsi peut-il être fixé par les arsenicaux de préférence aux groupements thiols des protéines tissulaires et surtout des protéines enzymatiques.

Deux processus distincts peuvent être envisagés :

a) combinaison du B.A.L. avec le toxique arsenical avant que celui-ci se combine au tissu (tissu nerveux en particulier) ;

b) déplacement de l'arsenic des tissus après que celui-ci s'y soit combiné, avec formation d'un B.A.L.-thioarsénite à partir des protéines-thioarsénites tissulaires et libération des groupes thiols tissulaires, ce dernier processus pouvant ainsi se schématiser :



Dans l'usage que l'on fait du B.A.L. dans les intoxications arsenicales, et en particulier les polynévrites, c'est probablement ce second processus qui est le plus important.

Le B.A.L. aura son rôle à jouer à n'importe quel stade de l'intoxication arsenicale :

— action antidotique réelle de la phase d'intoxication aiguë,

au même titre que les antidotes habituels (sesqui-oxyde de fer, hydroxyde de magnésium, etc.) ;

— action de défixation dans la phase d'arsenicisme chronique.

Le traitement par le B.A.L. sera institué le plus précocement possible, car la détoxication de l'arsenic est d'autant plus facile que la fixation n'a pas encore été faite. D'autre part, on peut se demander si, dans la pathogénie de la polynévrite arsenicale, le stockage dans le foie et le système réticulo-endothélial n'est pas une cause permanente d'agression du système nerveux périphérique, la libération régulière et progressive d'arsenic, prouvée par l'élimination biliaire et urinaire, étant un facteur d'aggravation de la polynévrite. Autrement dit, la polynévrite une fois constituée cliniquement progresse et s'aggrave aussi longtemps que des doses régulières d'arsenic sont libérées par les processus physiologiques de détoxication. Cette notion est comparable à celle des polynévrites à retardement que l'on observe avec le plomb qui, stocké dans les épiphyses osseuses, peut être mobilisé par suite de diverses carences et constituer ainsi un facteur d'aggravation.

On peut donc demander au B.A.L. de lutter de vitesse avec les processus physiologiques de détoxication, et, à ce point de vue, les résultats nous ont montré que, sous son influence, l'élimination était considérablement accrue ; il fait gagner un temps précieux sur le temps normal que met un organisme donné à se séparer du toxique.

L'emploi du B.A.L. est certainement indiqué dans la prévention de la polynévrite dès la phase gastro-intestinale d'une intoxication par l'anhydride arsénieux, ou dans la phase de réactions toxiques consécutives à l'arsénothérapie. L'affinité de l'ion arsenic est en effet considérable pour le tissu nerveux et, dès ce stade de l'intoxication, une quantité importante de toxique est déjà fixée sur les nerfs périphériques. Les anciens thérapeutes avaient parfaitement remarqué cette affinité, puisque la liqueur de Boudin, soluté d'arsénite de potassium au 1 0/00 était donnée jusqu'aux limites de la dose toxique, soit l'apparition de signes d'intolérance gastrique, pour le traitement de la chorée.

Les graphiques d'élimination urinaire nous ont montré (voir plus haut) que, pour une intoxication donnée, l'arsenic éliminé par les urines — et c'est là, semble-t-il, la voie principale d'élimination — se trouve en très grande quantité dans les deux ou trois premiers jours qui suivent l'absorption, puisqu'ils tombent à un certain taux qui semble être toujours dans un même ordre de grandeur (de 300 à 500 μg par 24 heures).

Cette élimination se poursuit jusqu'à épuisement du stock d'arsenic, ce qui peut durer des mois. Ce phénomène peut s'interpréter vraisemblablement de la façon suivante :

Les chiffres élevés d'élimination urinaire des premiers jours correspondent à l'expulsion massive du toxique au même titre que les vomissements et la diarrhée, qui fort heureusement, dans

la plupart des cas, rejettent des doses massives d'arsenic. On peut admettre qu'au moins la moitié de la dose ingérée est éliminée presque aussitôt. Les chiffres d'élimination urinaire correspondent alors au toxique non combiné.

Puis, lorsque l'élimination urinaire tombe à des chiffres très faibles par rapport aux chiffres précédents, ces chiffres correspondent à l'arsenic fixé, principalement dans le foie, et libérés quotidiennement. Le taux à peu près constant que l'on trouve dans les urines peut s'expliquer d'une part par le coefficient de solubilité du composé arsenical en cause, d'autre part par la loi des concentrations urinaires.

Il en résulte que, pour une intoxication donnée, la notion d'élimination, après un certain temps, est une notion indépendante de la notion de dose ingérée ; cette connaissance présente un intérêt pratique qui semble assez peu connu : celui de pouvoir faire rétrospectivement, comme nous l'avons fait chez notre second malade, le diagnostic d'intoxication arsenicale basé sur la simple reconnaissance d'arsenic à doses nettement plus élevées que la normale dans ses urines.

Dans ce mécanisme, le B.A.L. peut être employé avec succès à n'importe quel moment ; il est normal de penser que les chances de réussite seront d'autant plus grandes qu'il aura été employé plus précocement, à un moment où l'arsenic n'aura pas encore été fixé (action antidotique vraie) et, par conséquent, plus facile à « décrocher » et où les lésions nerveuses n'auront pas sensiblement évolué.

Il est souhaitable de contrôler l'action du B.A.L. par l'établissement d'un graphique d'élimination urinaire qui objectivera les quantités d'arsenic éliminées à l'état de thioarsénites et qui permettra de poser l'indication de poursuivre ou non le traitement, suivant que les chiffres auront nettement diminué ou non.

On s'assurera de la parfaite intégrité du fonctionnement rénal et on provoquera la diurèse au maximum, dans le double but d'augmenter l'élimination arsenicale et surtout de favoriser l'élimination du B.A.L., dont c'est la seule porte de sortie.

Ce traitement ne sera institué qu'après un diagnostic étiologique certain : une erreur de diagnostic, en particulier la confusion avec une polynévrite saturnine, risquerait d'aggraver la polynévrite ; les effets toxiques du plomb et du B.A.L. semblent s'ajouter (Braun, Lusky et Calvery (83). D'autre part, le diagnostic erroné d'intoxication arsenicale peut avoir des conséquences graves au point de vue du traitement par le B.A.L., car l'administration de ce produit à doses élevées en l'absence d'arsenic provoque des accidents dus à la propre toxicité du 2-3 dimercaptopropanol. On peut comparer alors, à la gravité près, ce qui se passe lors du traitement par la strychnine d'une intoxication où l'on a cru reconnaître à tort une origine barbiturique. Les doses doubles ou triples de la dose mortelle de strychnine auront évidemment un

résultat fatal. De même, un malade atteint d'une polynévrite non justiciable du B.A.L. verrait son état s'aggraver du seul fait du traitement.

On vérifiera enfin que le malade ne présente pas de lésions hépatiques trop importantes, leur présence étant une contre-indication formelle à l'emploi du B.A.L. Il faut entendre par là les lésions préexistantes, sans parler des réactions d'hépatite qui accompagnent toujours une intoxication arsenicale.

Le traitement par le B.A.L. mérite donc d'être pratiqué dans la polynévrite arsenicale, qui n'est jamais que la manifestation la plus fréquente de ce genre d'intoxication. Son emploi semble en tout état de cause répondre à la logique du mécanisme physiologique de l'intoxication.

B. - Les médications secondaires

a) Le but poursuivi étant l'élimination du toxique par tous les moyens, il paraît rationnel de provoquer des chasses hépatiques fréquentes par l'emploi de cholagogues. On pourrait donc recommander l'emploi régulier de sulfate de magnésie qui, à la rigueur, aurait un mérite, celui de provoquer des diarrhées légères chez le malade : les fèces sont aussi une voie d'élimination de l'arsenic.

D'autre part, l'intoxication arsenicale s'accompagne, à peu près à coup sûr, d'une hépatite dégénérative. Les données les plus récentes (Polonovski et Gajdos (32), Peters) ont montré l'importance de la protéinothérapie dans le traitement de ces hépatites. Différents produits peuvent être utilisés, tels que la cystéine ou la caséine. C'est cependant la méthionine qui convient le mieux, car elle agirait favorablement à la fois par son action hépato-protectrice et par son action de détoxication grâce à sa fonction thiol. On conseille de l'employer à la dose quotidienne de 2 à 5 grammes.

b) La vitamine C est indiquée. Dainow avait remarqué que l'acide ascorbique est actif dans l'intolérance aux arséno-benzols, au cours des accidents dermatologiques consécutifs à leur emploi.

Frommel, Piquet, Cuenod et Loufti (26), étudiant l'action de la vitamine C dans les intoxications arsenicales, constatent que l'animal en hypovitaminose C est plus sensible à l'arsenic. Des injections intramusculaires d'arsénite de sodium sont faites à des cobayes et les courbes d'hypovitaminoses C au cours de l'intoxication montrent que la charge cellulaire en acide ascorbique diminue dans tous les organes, le foie en particulier.

Dans un même ordre d'idées, une communication récente de Grubmuller (8) met en relief l'état de sous-alimentation et la carence vitaminique dans la pathogénie d'une polynévrite arsenicale consécutive à l'emploi de doses thérapeutiques de Liqueur de Fowler. Cette notion, importante du point de vue de la patho-

génie des polynévrites arsenicales, confirme l'importance, du point de vue thérapeutique, de la « recharge » en vitamine C.

Il semble donc logique de donner systématiquement de la vitamine C, et à doses élevées (jusqu'à 0,50 g. par jour).

c) La vitaminothérapie B, qui est la conséquence du réflexe thérapeutique : polynévrite = vitamine B1, semble n'avoir aucune chance de succès, comme l'expérience le prouve (28) et comme nous avons tenté de le démontrer du point de vue dialectique. Par contre, l'association B.A.L.-vitamine B1 est intéressante à pratiquer dans les autres formes de l'intoxication arsenicale, en particulier dans l'encéphalopathie arsenicale. Une étude récente de Sexton et Gowdey (47) a en effet montré les rapports qui relient la thiamine et la toxicité de l'arsenic, notamment la ressemblance symptomatologique entre encéphalopathie arsenicale et avitaminose B1, plus grande que la ressemblance polynévrite arsenicale et polynévrite béribérique.

d) La vitaminothérapie A peut être pratiquée, à condition de donner des doses fortes par voie intramusculaire (100.000 unités par jour).

C. - Les traitements adjuvants

Les traitements physiothérapiques, massages et électricité en séances alternées, ont une indiscutable valeur. En aucun cas, le traitement de la polynévrite constituée ne pourra se passer d'eux.

IV. - SCHEMA DE TRAITEMENT ET POSOLOGIE

A. - Le B.A.L.

Le traitement par le B.A.L. n'est pas spécifique de la polynévrite arsenicale. Il est donc valable dans toutes les formes de l'intoxication arsenicale vraie et à tous ses stades. Son efficacité dépendra de sa précocité. On peut également étendre les données sur sa posologie à toutes les formes d'intoxication par les sels de métaux lourds : antimoine, cadmium, zinc, or, mercure, à l'exception du plomb. Seul le cas d'intoxication mercurielle requiert une posologie plus élevée.

La posologie de départ dans les cas graves d'intoxication sera de trois milligrammes au maximum par kilo de poids et par injection intramusculaire, soit, pour un homme de 70 kilos, 210 milligrammes par jour, à faire en deux fois.

Suivant le produit employé, cette dose représentera soit 2 cc de solution de 2-3 dimercaptopropanol à 10 % dans l'huile d'arachide, soit 4 cc de solution à 5 %, pour chaque injection.

Voici le schéma de traitement que l'on pourra pratiquer sur six jours :

1er jour	2e jour	3e jour	4e jour	5e jour	6e jour
100 mg. 4 fois pendant les premières 24 h., à 4 h. d'intervalle, soit à 0, 4, 8 et 12 heures.	100 mg. 2 fois par jour	100 mg. 2 fois par jour	100 mg. 2 fois par jour	50 mg. 1 fois par jour	50 mg. 1 fois par jour

Ces chiffres n'ont naturellement qu'une valeur indicative. La posologie à employer est fonction de plusieurs facteurs, en se souvenant que le B.A.L. est un produit toxique. Il l'est d'autant plus s'il est injecté à vide et, à ce moment, agirait comme poison mitotique (Dustin (122). En particulier, la notion d'élimination rénale est des plus importantes, les doses répétées de B.A.L. accumulant leurs effets toxiques si les injections sont trop rapprochées et l'élimination insuffisante. La limite de toxicité est donnée comme une dose de 3,5 à 4 mg par kilo ; elle se traduit par l'apparition de nausées, de vomissements, de maux de tête, de sensation de brûlures des lèvres, de la gorge et des yeux, de la salivation, des douleurs musculaires, de l'anxiété et une élévation de la pression artérielle.

Il est prudent de vérifier qu'après la première injection aucune réaction ne se produit, en particulier pas d'élévation thermique.

Une seconde série d'injections peut être pratiquée après un temps de repos assez court, mais à des doses moindres et pendant 1 à 2 jours seulement. On peut craindre à ce moment l'apparition des phénomènes de sensibilisation.

B. - Les traitements généraux

1° Instituer de suite le traitement : massages et électricité, et le poursuivre au moins un mois.

2° Donner tous les jours de la vitamine C aux doses suivantes : — Comprimés d'acide ascorbique à 0,05 g., de 2 à 10 par jour (pendant toute la durée de la polynévrite).

3° Donner des diurétiques par voie orale : queue de cerise, eau lactosée, etc. (pendant la phase de traitement par le B.A.L.).

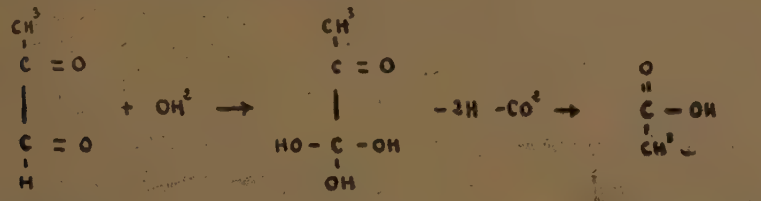
4° Donner des cholagogues de temps à autre (une fois par semaine) (pendant la phase de traitement par le B.A.L.).

5° Dans les tout débuts de la maladie, donner de la méthionine (2 à 5 grammes par jour).

V. - COMPARAISON ENTRE LE MECANISME BIOCHIMIQUE DE L'INTOXICATION ARSENICALE ET DE L'AVITAMINOSE B1

1° Les troubles de l'avitaminose B1 relèvent essentiellement d'un trouble du catabolisme glucidique qui se traduit par une accumulation d'acide pyruvique dans les tissus, et en particulier dans le tissu nerveux (Peters).

On a montré en effet que la thiamine, sous la forme de son dérivé phosphorylé, la cocarboxylase, est le coenzyme de la déshydrogénase pyruvique, laquelle résulte de la combinaison de la cocarboxylase avec une protéine spécifique. La déshydrogénase pyruvique est un enzyme qui joue à la fois un rôle de déshydrogénation et de décarboxylation de l'acide pyruvique. Cet enzyme opère la réaction suivante :



Donc, pour que cet enzyme exerce son action, il faut l'ensemble :

Enzyme + Coenzyme,

Déshydrogénase pyruvique + Cocarboxylase (Diphosphate ou pyrophosphate de thiamine).

La réalité de ces faits a été prouvée par Peters (43) d'une part, Lohman et Schuster (44), d'autre part.

La « lésion biochimique » (Peters) du béribéri est donc le manque de formation d'une « pièce » de l'ensemble d'un système enzymatique.

2° La « lésion biochimique » de l'arsenic sur le catabolisme glucidique résulte de l'affinité des dérivés arsenicaux pour les groupes — SH des protéines. Une série de proenzymes et d'apoenzymes sont, de ce fait, lésés, notamment la protéine apoenzymatique de la déshydrogénase pyruvique.

Il en résulte donc, comme dans l'avitaminose B1, une accumulation d'acide pyruvique dans les tissus.

L'intoxication arsenicale et l'avitaminose B1 provoquent donc toutes deux une action empêchante sur l'activité d'un même enzyme : la déshydrogénase pyruvique. Dans les deux cas, en effet, on constate que l'acide pyruvique est présent à des doses plus

élevées que normalement dans le sang (la pyruvicémie normale étant de 0,011 g. 0/00). C'est d'ailleurs frappé par le fait que ces deux maladies donnaient un même symptôme : la polynévrite, que Peters, à Oxford, étudiant le mode d'action de la vitamine B1 dans la consommation d'oxygène du tissu cérébral du pigeon carencé, est parti pour démontrer la nature de la lésion biochimique de l'intoxication arsenicale, qui devait aboutir, après la démonstration par Peters, Stocken et Thompson (49) de l'attaque par les arsenicaux trivalents de deux groupes — SH contigus d'une diastase en formant un cycle, à la découverte du B.A.L.

La comparaison entre avitaminose B1 et intoxication arsenicale peut donc se résumer dans le tableau suivant :

Maladie	Lésion biochimique	Conséquence de cette lésion biochimique	Symptôme clinique
Avitaminose B1	Coenzyme de la déshydrogénase pyruvique manque	Déshydrogénase pyruvique non fonctionnelle ——— Acide pyruvique augmente	Polynévrite
Intoxication arsenicale	Protéine apoenzymatique de la déshydrogénase pyruvique manque	Déshydrogénase pyruvique non fonctionnelle ——— Acide pyruvique augmente	Polynévrite

Il est donc tentant de conclure que l'acide pyruvique intoxique le tissu nerveux dans les deux cas et surtout que les troubles de l'intoxication arsenicale sont curables par la vitamine B1 et logiquement l'inverse.

Cependant, là semble s'arrêter la comparaison. En effet, la clinique montre que la polynévrite arsenicale est d'une gravité et d'une durée plus importante que la polynévrite béribérique. La polynévrite béribérique régresse très rapidement sous l'influence de la thiamine, de même que la polynévrite arsenicale semble régresser sous l'action des dithiols, et que, à coup sûr, les lésions arsenicales autres que les polynévrites, telles que les dermatites, les encéphalopathies, disparaissent sous l'influence du B.A.L.

Mais il semble prouvé que la vitamine B1, donnée à doses élevées pendant longtemps, soit sans action sur les polynévrites arsenicales : c'est ainsi que Devic, Vignon et Carrier (28), étudiant l'action systématique de la vitamine B1 à doses élevées (15 à 20 injections quotidiennes de 100 mg de Bévitine) dans les polyné-

vrites, ont conclu à la résistance des polynévrites arsenicales ; ils pensent même qu'il est impossible d'affirmer qu'il n'y ait pas eu coïncidence avec une régression spontanée des troubles chez certains de leurs malades.

Selon Devic, la thiamine provoquerait une diminution de la sécrétion de l'acide pyruvique urinaire, que l'auteur a constatée chez quatre de ses malades. On pourrait donc formuler l'hypothèse suivante :

La vitamine B1, donnée dans une avitaminose B1, rétablit le cycle normal de fonctionnement du système enzymatique de la déshydrogénase pyruvique : elle corrige la carence. La vitamine B1, donnée dans une intoxication arsenicale, provoquant la diminution de l'acide pyruvique urinaire, prive un organisme déjà chargé en acide pyruvique d'un mécanisme d'élimination.

Ainsi donc, et en admettant que l'élimination de l'acide pyruvique par les urines augmente en fonction de l'élévation de l'acide pyruvique du sang, ce qui est conforme à un mécanisme biologique courant, la vitamine B1 aurait une action empêchante sur l'élimination de l'acide pyruvique dans le sang et agirait plutôt dans le sens d'une augmentation du taux de la pyruvicémie.

On pourrait ainsi expliquer les échecs de la vitaminothérapie B1 dans les intoxications arsenicales. Cette explication est, en tout état de cause, conforme à la pathogénie biochimique de ces deux polynévrites : trouble carentiel pur en thiamine dans la polynévrite béribérique ; trouble enzymatique d'une fraction protéinique non intéressée par la vitamine B1 dans la polynévrite arsenicale.

DEUXIÈME PARTIE

CHAPITRE 2

SUR L'EMPLOI DU B.A.L. DANS DEUX CAS D'INTOXICATION PAR L'HYDROGENE ARSENIE

DEUX CAS D'INTOXICATION PAR L'HYDROGENE ARSENIE TRAITES PAR LE B.A.L.

Nous devons à l'obligeance de M. le professeur Derobert de pouvoir citer la très intéressante observation suivante (1) :

Le 12 novembre 1947, Mme G., 42 ans, employée dans un hôtel, présentait subitement des troubles digestifs, s'accompagnant de douleurs abdominales, hépatiques et rénales, bientôt suivies de vomissements jaunâtres. Ces troubles ne diminuèrent pas malgré l'ingestion d'élixir parégorique et présentèrent au contraire une accentuation. Ils furent suivis, à minuit, d'émission d'urines sanglantes.

Devant les symptômes présentés par cette femme, un médecin traitant, appelé d'urgence, ordonne le transfert à l'hôpital, où elle est admise le 13 novembre. Au moment de son hospitalisation, elle présentait donc des vomissements, de la diarrhée, de l'oligurie avec de l'hématurie (ces deux symptômes étant particulièrement nets). Devant l'évolution de ces symptômes et les signes constatés, le diagnostic d'hépato-néphrite aiguë avec ictère hémolytique fut porté.

L'interrogatoire permettait d'apprendre que, le 12 novembre, vers 17 heures, la malade et sa patronne, Mme M., furent occupées dans une chambre de l'hôtel à ranger des bagages abandonnés parmi lesquels une valise à l'intérieur de laquelle il y avait un flacon renfermant une poudre noire, qui se brisa en tombant. Sur les débris de verre, on releva une étiquette portant la mention : As2 Mg3 — Arséniure de Magnésium. Les deux femmes continuèrent à travailler pendant 15 minutes environ, fenêtres fermées, dans cette chambre. Fait intéressant : ces deux femmes tombèrent malades simultanément et présentèrent très exactement les mêmes symptômes, beaucoup plus graves, semble-t-il, chez la malade qui fait l'objet de la présente observation.

Examen de la malade et évolution de la maladie

La malade est très asthéniée ; elle présente un ictère très intense, de teinte verdâtre ; le foie est gros et sensible ; il n'y a pas de rate perceptible. Les vomissements et la diarrhée continuent.

La température est à 37° 6, le pouls à 84, la tension artérielle à 12,7. La malade a émis en 24 heures 40 cc d'urine rouge. Il s'agit d'une hémoglobinurie sans hématurie, car dans le culot de centrifugation urinaire ne se trouvent pas d'hématies.

---

(1) Cette étude a été publiée au Congrès de Lausanne (mai 1948) par MM. GRIFFON, DEROBERT et CLEMENT, sous le titre : « Sur les inconvénients de l'emploi du B.A.L. pour le traitement des intoxications par l'hydrogène arsénié ».

L'hypothèse d'une tentative abortive est éliminée ; son utérus est normal et elle vient d'avoir ses règles à la date normalement prévue.

L'hémoculture en aérobie et en anaérobie, pratiquée d'urgence, se montre négative.

Le 14 novembre, la situation est stationnaire. La température est à 38°. Dans les urines, très rares (25 cc pour la journée), se trouve toujours l'hémoglobine ; on n'y trouve pas de cylindres ; l'urée sanguine est à 2,25 g. pour 1.000. Un examen du sang montre :

— Hématies	3.060.000
— Leucocytes	16.000
— Taux de l'hémoglobine	60 %
— Polynucléaires neutrophiles	82
— Moyens mononucléaires	10
— Lymphocytes	7
— Cellule indifférenciée	1

La malade reçoit ce jour une injection intraveineuse de 10 cc de novocaïne à 1 %, 20 cc de sérum glucosé hypertonique, une transfusion de 400 cc, 5 cc de dexoxycorticosterone, de l'extrait hépatique ; on lui fait de l'oxygénothérapie.

Le 15 novembre, le tableau demeure inchangé, bien que les troubles digestifs s'amendent et que l'anurie s'intensifie. La numération faite ce jour montre :

— Hématies	1.855.000
— Leucocytes	13.600

L'urée sanguine monte à 4 g. pour 1.000.

La thérapeutique de la veille est continuée.

Le 16 novembre, l'ictère tend à décroître, mais on remarque une anxiété progressive, une dyspnée *sine materia*, une légère infiltration oedémateuse aux membres inférieurs.

L'urée sanguine est à 4,75 g. pour 1.000.

Le 17 novembre, l'ictère pâlit encore. L'examen du sang montre :

— Hématies	3.000.000
— Leucocytes	8.800
— Taux de l'hémoglobine	70 %
— Polynucléaires neutrophiles	91
— Moyens mononucléaires	4
— Lymphocytes	6

La recherche des hémolysines est négative. La résistance globulaire, mesurée sur hématies déplasmatisées, montre :

Hémolyse initiale : 4 pour 1.000.
Hémolyse totale : 2 pour 1.000.

La recherche des hémolysines en présence de novarsénobenzol est négative.

L'anurie est presque totale ; dans les faibles quantités d'urines

se trouve de l'hémoglobine et de l'albumine ; pas de cylindres, pas de germes, pas de polynucléaires.

Une infiltration splanchnique reste sans résultat.

On décide de recourir à l'hémodialyse intra-péritonéale qui durera jusqu'à la mort de la malade, deux jours plus tard.

— du 17 au soir au 18 au matin, il passe 9 litres, ramenant 20 gr. d'urée ;

— du 18 au matin au 18 au soir, il passe 7 litres, ramenant 13 gr. d'urée.

— du 19 au matin au 19 au soir, il passe 7 litres, ramenant 10 gr. d'urée.

Sous l'influence de ce traitement, une amélioration se manifeste et on constate dans le sang que l'urée est à :

4,80 pour 1.000 le 17 à 10 heures,
4,50 pour 1.000 le 18 à 10 heures,
3,30 pour 1.000 le 19 à 11 heures.

Mais brusquement, le 19 novembre au matin, se produit une aggravation : poussée d'oedème, agitation, somnolence. La malade présente une dyspnée asthmatiforme et s'éteint par syncope brusque le 19 novembre, à 20 heures.

Pendant les 48 dernières heures, soit du 17 au 19 novembre, la malade a reçu toutes les 4 heures une injection intramusculaire de B.A.L., à la dose de 5 mg par kg. L'arsenic n'a pu être mis en évidence ni dans le liquide retiré du péritoine par l'hémodialyse, ni dans les faibles quantités d'urine émises.

Le corps est transporté aux fins d'autopsie à l'Institut médico-légal, où le docteur Derobert observe des lésions de dégénérescence du parenchyme hépatique de couleur bistre clair, des altérations rénales considérables, une rate à caractère hémolytique, et conclut à la mort par hépato-néphrite hémoglobinurique.

De son côté, M. Griffon caractérise la poudre noire du flacon brisé comme étant bien de l'arséniure de magnésium et pratique la recherche générale de l'arsenic dans un échantillon moyen des viscères qui donne une teneur d'arsenic de 1 mg par kg, répartie de la façon suivante dans les différents organes :

Organes	Arsenic en mg. par kilo
Foie	4,0
Rein	2,0
Poumon	0,4
Intestin	0,4
Estomac	0,4
Rate	0,2
Cœur	0,2

Le dosage d'arsenic pratiqué dans les cheveux, suivant la technique signalée plus avant, donne les chiffres suivants :

Fraction de cheveu	Arsenic en mg. par kilo
De racine à 2 cm. ..	22,2
De 2 cm. à 4 cm. ..	1,61
De 4 cm. à 6 cm. ..	0,83
De 6 cm. à 8 cm. ..	néant

En résumé, Mme G. a bien présenté les signes d'une intoxication par l'hydrogène arsénié. Elle a fait une hépato-néphrite hémoglobinurique avec des signes d'anémie particulièrement nets. Les chiffres d'arsenic retrouvés à l'autopsie sont faibles et ne suffisent pas à expliquer la mort, comme il est constant dans ce genre d'intoxication.

De son côté, Mme M., qui se trouvait dans la même pièce que cette malheureuse malade, a présenté des signes identiques d'anémie avec hémoglobinurie. Elle a dû probablement de ne pas connaître une mort semblable au fait d'avoir inhalé des doses plus faibles d'hydrogène arsénié.

De cette observation, on peut tirer les enseignements suivants en ce qui concerne la thérapeutique par le B.A.L. :

1° Le B.A.L. ne devait pas être employé dans ce cas, car le 2-3 dimercaptopropanol est sans action sur l'hydrogène arsénié. Ce toxique a, en effet, un mode d'action totalement différent des composés arsenicaux minéraux ou organiques. Il agit essentiellement comme facteur hémolysant et provoque trois grands syndromes : un syndrome anémique, un syndrome ictéro-hépatique et un syndrome rénal avec oligurie.

L'ion arsenic ne semble jouer qu'un rôle très faible dans la toxicité de l'hydrogène arsénié, qui est extrêmement toxique : 6 à 15 cc par m^3, soit 2 à 5 centièmes de milligramme par litre d'air sont mortels. Les quantités d'arsenic trouvées sont d'ailleurs insuffisantes pour expliquer la mort à elles seules. Il n'a pu être mis en évidence, du vivant de la malade, dans ses urines. Or le mécanisme d'action du B.A.L. consiste à déplacer l'arsenic fixé — comme d'ailleurs d'autres métaux lourds — de ses combinaisons protidiques.

Dans le cas particulier de cette malade, il est vraisemblable que la toxicité propre du B.A.L. a pu jouer à plein, faute d'avoir pu exercer son action de désintoxication vis-à-vis de l'ion arsenic.

2° La posologie employée semble, en tout état de cause, avoir été très forte. Si on admet, d'après les résultats d'autopsie, que

cette femme de 42 ans, mesurant 1 m. 51, avait un poids moyen de 56 kilos, il lui a été donné 5 mg par kg de B.A.L. toutes les 4 heures, pendant 48 heures, soit 12 injections de 280 mg chacune ; elle a dont reçu au total 3,360 g. de B.A.L. Les doses de 5 mg par kg sont données par Modell (62) comme produisant des effets toxiques nets ; elles ne sont pas dangereuses si elles sont espacées de 4 heures en 4 heures ; par contre, elles le deviennent si les injections sont plus rapprochées (de 2 heures en 2 heures) (Sulzberger (101). L'élimination du B.A.L. se fait en effet par les urines et est assez rapide par cet émonctoire. On admet que l'élimination du B.A.L. se produit entre 2 et 4 heures pour une injection unique et que 80 % du B.A.L. injecté sont éliminés en 24 heures. Young, Leslie et Simpson ont pu le montrer en injectant du B.A.L. radioactif contenant un soufre « marqué » (S 35).

Dans ce cas particulier, la malade présentait une oligurie qui voisinait l'anurie. Il est donc certain que les doses de B.A.L. injectées ont été cumulatives dans leurs effets toxiques.

3° Cameron, Burgess et Trenwith (115), expérimentant sur l'animal auquel ils provoquent des lésions hépatiques par le tétrachlorure de carbone, constatent que le B.A.L. provoque des accidents toxiques qui n'ont pas lieu chez l'animal témoin sain ; ils concluent que la présence d'une lésion hépatique est une contre-indication au traitement par le B.A.L.

L'intoxication par l'hydrogène arsénié provoquant des lésions de dégénérescence hépatique importantes, la contre-indication était donc formelle.

Observation n° 2

MM. Lièvre, Bloch-Michel et Solignac (39) rapportent l'histoire d'un jeune homme de 22 ans, intoxiqué par l'hydrogène arsénié à la suite d'un détartrage de chaudière par de l'acide chlorhydrique impur, en local clos, et qui avait présenté un syndrome hémolytique aigu, fébrile, avec hémoglobinémie, hémoglobinurie et anémie marquée (1.400.000 globules rouges) et azotémie (2 g. 50). L'évolution en a été favorable. Mais un camarade de travail qui n'avait présenté qu'un malaise léger est mort après l'intoxication.

Le diagnostic positif a été bien établi à la fois par les signes cliniques du premier malade et par les conclusions d'autopsie et d'analyse toxicologique, pratiquées sur son infortuné compagnon (Griffon (40). Ces analyses ont révélé, comme dans le cas précédent, des teneurs d'arsenic très faibles par rapport à celle que l'on observe dans les intoxications arsenicales vraies. Ce premier malade a reçu du glucose, de l'insuline, de la méthionine. On lui a fait de l'oxygénothérapie. Enfin, il a reçu quatre injections à trois heures d'intervalle, de 150 mg de B.A.L. Après chaque injection, le malade a ressenti un léger malaise avec sueurs, sensa-

tions de brûlures et sécheresse de la bouche pendant quelques minutes. Ce traitement n'a pas été poursuivi.

En ce qui concerne l'action du B.A.L., les auteurs s'expriment en ces termes : « D'autre part, nous avons utilisé, tardivement il est vrai, le B.A.L., sans bien savoir si ce médicament spécifique de la véritable intoxication arséniée, était ici justifié. On sait que le B.A.L. agit en bloquant l'arsenic dans les cellules à son profit et en permettant l'élimination des enzymes soufrés. C'est dire que ce n'est pas un médicament de l'hémolyse, mais il peut intervenir utilement pour empêcher les lésions viscérales dont nous avons heureusement constaté l'absence dans notre cas. Nous rappelons que le B.A.L. inhibe l'insuline et que la méthode insuline-glucose devient alors sans objet. »

Conclusions de ces deux observations

De ce qui précède, on peut tirer les enseignements suivants :

Il est inutile et dangereux d'employer le B.A.L. dans les intoxications par l'hydrogène arsénié. Inutile, car l'intoxication par l'hydrogène arsénié n'est pas une intoxication arsenicale vraie, les quantités d'arsenic fixées étant beaucoup trop faibles pour que puisse jouer utilement le principe d'action du B.A.L. (déblocage de l'ion arsenic fixé sur les protéines enzymatiques cellulaires). Dangereux, car ces malades sont en état d'anurie. Ils ne peuvent excréter le B.A.L. et les doses administrées s'accumulent dans leurs effets toxiques. De plus, cette toxicité s'exerce à plein.

Enfin, les lésions de dégénérescence hépatique de l'intoxication par l'hydrogène arsénié contre-indiquent le B.A.L. et cette raison à elle seule suffirait pour en proscrire l'emploi.

Pour ces raisons, il n'y a donc rien à attendre de la thérapeutique par le B.A.L. dans l'intoxication par l'hydrogène arsénié ; il convient même de l'éviter pour ne pas superposer une intoxication à une autre.

CONCLUSIONS

CONCLUSIONS

Nous pensons avoir montré, par l'observation et le traitement de deux malades atteints de polynévrites arsenicales et par l'étude de deux cas d'intoxication par l'hydrogène arsénié :

1° Que le diagnostic des intoxications arsenicales est souvent méconnu faute d'avoir fait appel au Laboratoire pour doser l'arsenic dans les liquides biologiques des malades. Rappelons ce que dit M. Pasteur Vallery-Radot sur l'antagonisme entre le Laboratoire et la Clinique :

« Le médecin de l'avenir sera non un biologiste, mais un clinicien connaissant la valeur des épreuves de laboratoire et sachant les interpréter. Il posera à l'homme de science des questions précises et il attribuera aux réponses leur vraie signification... »

2° Qu'il faut considérer la polynévrite arsenicale, comme d'ailleurs toutes les polynévrites, comme une altération particulièrement réversible dont la régression sera d'autant plus rapide que le facteur causal aura été éliminé plus vite et que la thérapeutique aura été établie dans ses débuts ; le traitement par le B.A.L. met en jeu un antidotisme chimique particulièrement efficace dans l'intoxication arsenicale.

3° Que le 2-3 dimercaptopropanol (B.A.L.) est efficace dans le traitement des polynévrites arsenicales, à tous les stades de l'intoxication, pour provoquer la détoxication de l'organisme ; que l'amélioration clinique semble parallèle à cette élimination. Ce traitement sera d'autant plus efficace qu'il aura été mis en route précocement. En tout état de cause, il fait gagner du temps.

Cette efficacité se prouve par l'amélioration clinique que nous avons pu observer chez nos deux malades et par l'augmentation des chiffres d'arsenic éliminé par les urines à la suite du traitement.

4° Que certaines conditions doivent être observées pour la conduite de ce traitement, en particulier l'exactitude du diagnostic ; que le B.A.L., produit toxique par lui-même, doit être administré avec prudence ; son emploi vis-à-vis de l'arsenic peut se rapprocher de l'antidotisme strychnine-gardénal. Du point de vue thérapeutique, nous avons montré l'importance de l'administration de diurétiques, favorisant l'élimination double de l'arsenic et du B.A.L. non combiné à l'état de thioarsénites ; de l'administration de la vitamine C ; de l'emploi de la protéinothérapie.

5° Que la vitamine B1 nous paraît inutile dans le traitement de la polynévrite arsenicale, encore que nous ne l'affirmions pas de façon définitive.

6° Que le 2-3 dimercaptopropanol est inutile et dangereux dans le traitement des intoxications par l'hydrogène arsénié.

Nous avons formulé une hypothèse de travail sur les variations du pouvoir antiprotéolytique du sérum sanguin dans le sens d'une augmentation dans les intoxications par les sels de métaux lourds ; nous nous proposons d'en poursuivre l'étude, ainsi que de deux sujets qui nous ont paru intéressants au cours de ce travail : l'étude chez l'animal du pouvoir de concentration de la vésicule biliaire vis-à-vis de l'arsenic et les variations de la pyruvicémie chez l'animal en fonction de l'intoxication arsenicale et de l'administration de thiamine.

Enfin, nous avons réuni une documentation que nous pensons assez complète sur le 2-3 dimercaptopropanol et qui pourra, nous l'espérons, être consultée utilement par ceux qui s'intéressent à cette question relativement nouvelle en France.

Vu :
Le Doyen de la Faculté de Médecine :
LÉON BINET.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris :
JEAN SARRAILH.

BIBLIOGRAPHIE

I. — BIBLIOGRAPHIE GÉNÉRALE

A. — Sur les Polynévrites arsenicales.

1. Boudouresques (J.). — Les polynévrites. Doin édit., 1938.
2. Duncker. — Paralysie des membres due à l'arsenic avec symptôme tardif peu connu. *Zeitschrift für Orthopaedie und ihre Greuzgebicke*. 68 An. Heft 3., 1938, p. 300-308.
3. Varady (J.). — Un cas d'intoxication arsenicale pris pour une polynévrite infectieuse (Ein als infektiöse Polyneuritis diagniostizirten Fall von Arsen-Vergiftung). *Sammlung von Vergistungsfaellen*, Bond 11, n° 1 A 830 Jan., p. 21-24.
4. Feil (A.). — Arsenicisme professionnel. *Le Médecin d'Usine*, oct. 1943, p. 24-34.
5. Roger (H.), Paillas (J.-E.), Aouiche (M.), Gastaut (H.). — Polynévrite arsenicale accidentelle après ingestion d'un gâteau. *Gazette Médicale*, 10 fév. 1944.
6. Mathieu-Éloffe (A.). — L'arsenicisme chronique. Thèse, Paris, 1945.
7. Feuilloy (J.). — Contribution à l'étude des paralysies arsenicales. Thèse, Paris, 1945.
8. Grubmuller (J.). — Polynévrite arsenicale. *Wien. klin. Wochenschr.*, 59-39, 3 oct. 1947.

B. — Sur l'élimination de l'arsenic.

9. Iwagana. — Experimentale studien neber das Resorptionsvemögen der Gallenblase. *Mitt. aus der Mediz. Fakultat der Kaiserlichen Kyushu Universitaet*, Fukuoka, Japon, 1923, t. VII, p. 1.
10. Nakashima. — Absorption of dyes in the gallblader of the rabbit. *Acta Scolæ Medicinalis Universitatis Imperialis in Kioto*, 1926, Vol. IX. f. 2, p. 225.
11. Griffon (H.), Buisson (M.) et Bardou (P.). — Quelques déterminations de l'arsenic éliminé normalement par l'urine. *C. R. Soc. Biol. Fr.*, 9 juin 1934, t. CXVI, p. 478.
12. Wigand (R.). — Le liseré unguéal de Mees dans la polynévrite arsenicale (La listerella ungueale di Mees nello polyneurite da arsenico). *Münch. Med. Wschr.*, 1940, p. 832.
13. Vanhaecke, Merville (R.), Breton (A.), Guidoux (A.). — *C. R. Soc. Biol. Fr.*, 1944, t. 138, p. 125.
14. Schwar (L.) et Deckert (W.). — Présence d'arsenic dans le système pileux et autres constatations effectuées chez les ouvriers intoxiqués par l'arsenic. Arch. Hyg. 1943, t. 129, p. 276-286. *Bull. de la Soc. Chim. de France*, janv.-fév. 1944, p. 32.
15. Vitte (G.) et Robillard (A.). — Sur l'arsenic des cheveux au cours de l'intoxication chronique. *Bull. des Trav. de la Soc. de Pharm. de Bordeaux*, 84e ann., t. IV, 1946.
16. Thomas (F.), Sebruyns (M.), Cuvelier-Bilyau (B.J.V.). — Répartition chimique et mise en évidence histologique de l'arsenic dans le cheveu au cours de l'empoisonnement arsenical chronique. *Ann. Méd. Lég. Fr.*, mars-avril 1946, n° 2, p. 67-68.

17. Sebruyns (M.), Thomas (F.). — Nouvelle contribution à l'étude histochimique du cheveu dans l'empoisonnement criminel chronique par l'arsenic. *Ann. Méd. Lég. Fr.*, mai-juin-juillet 1946, n° 26, p. 115-118.

18. Merklen & Fleury. — Elimination urinaire et rétention dans l'organisme de l'arsenic après injection de novarsénobenzol. *C. R. Soc. Biol. Fr.*, mars 1947, t. 141, p. 259-261.

19. Griffon (H.), Derobert (L.) et Clavelin. — Intoxication aiguë criminelle par l'arsenic. Etude comparative de l'examen histochimique et chimique des cheveux. *Ann. Méd. Lég. Fr.*, août-sept. 1947.

20. Merklen (F.-P.) et Bertaux (P.). — Arséniurie, rétention et décharges arsenicales au cours des traitements arsénobenzoliques. Soc. Fr. de Derm. et Syphil Séance du 8 avril 1948.

C. — Modifications sanguines dans l'intoxication arsenicale chronique.

21. Hadjioloff (C.). — Modifications sanguines au cours de l'intoxication arsenicale chronique chez les vignerons du Palatinat. *Deutsch. Med. Wochenschr.*, 26 avril 1940, t. LXVI, n° 17, p. 459-463.

22. Linnew. — Intoxications chroniques à l'arsenic dues à des gaz de combat détruits en 1919. *Deutsche Med. Wochenschr.*, 26 mars 1943, p. 269.

23. Thiry (U.) et de Sutter (A.), Gand. — Modifications sanguines et dermatoses dues à l'intoxication par l'arséniate de plomb et l'arséniate de chaux insecticides. *Le Médecin d'Usine*, juin 1945, 4e année, nos 3 à 6.

D. — Thérapeutique.

24. Voegtlin (C.), Dyer (H.) & Leonard (C.J.). — *U.S. Public Health Dep.* 38, 1923.

25. Samuel Ayres Jr & N.P. Anderson. — Le thiosulfate de sodium et l'élimination de l'arsenic (Sodium thiosulfate and the elimination of arsenic). *Journ. Amer. Med. Ass.*, 19 mars 1938, p. 886.

26. Frommel (E.), Piguet (J.), Cuenod (C.-L.), Loufti (M.). — L'arsenic étudié dans le cadre de l'hypovitaminose C médicamenteuse. *Helv. Physiol. Pharmacol. Acta.*, 1945, t. 3, p. 617-619.

27. Binet (L.) et Wellers (G.). — *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1946, f. 2, p. 751-757.

28. Devic, Vignon et Carrier. — Quelques essais d'utilisation de la vitamine B1 à doses élevées (cent milligrammes par jour). *Lyon Médical*, n° 32, 11 août 1946.

29. Piercy (S.E.). — Traitement antidotique de l'empoisonnement par l'arsenic (The antidotal treatment of arsenical poisoning). *J. Comp. Path. Therap. G.B.*, oct. 1946, f. 56, p. 237-245.

30. Vauthey (P.), Vauthey (M.). — Effet protecteur de la vitamine C contre les intoxications. *J. Méd. Lyon*, 20 avril 1947, f. 28, p. 305-308.

31. Knoppers (A. Th.) et Kok (J.). — Le traitement des intoxications par l'arsenic. *Nederl. T. Geneeskde*, 1947, 91, n° 35, p. 2413-2418.

32. Polonovski (M.) et Gajdos (A.). — La méthionine. *Exposés Annuels de Biochimie Médicale*, 8e Série, 1948, p. 109.

33. Juaquin Vinas Espin. — Contribution à la connaissance de l'avitaminose C chez l'homme. Maloine, édit.

E. — Sur l'hydrogène arsénié

34. Binet (L.). — L'intoxication par l'hydrogène arsénié, 7 fév. 1941.

35. Dervillée (P.) et Tiffeneau (R.). — Sur un cas d'intoxication aiguë accidentelle par l'hydrogène arsénié. *Journal de Médecine de Bordeaux*, n° 21, 15 oct. 1941.

36. Binet (L.), Bour (H.), Fabre (R.), Lacorne (J.) et Verne (J.. — L'intoxication par l'hydrogène arsénié. *Ann. des Mal. Profess.*, 1941, f. 3, p. 194-212.

37. Feil (A.). — Notes de médecine pratique : hydrogène arsénié. *Presse Médicale*, n° 52, 5 décembre 1942.

38. Graham (A.F.), Crawford (T.B.B.) & Marrian (G.F.). — Action of arsenic (hydrogene arsenide) on blood ; observations on nature of mixed arsenic. *Biochem. J.*, 1946, f. 40, p. 256-260.

39. Lièvre (J.A.), Bloch-Michel (H.) et Solignac (H.). — Ictère hémolytique par l'hydrogène arsénié. *Bull. Soc. Méd. des Hôp.* Séance du 20 février 1948.

40. Griffon (H.). — Double intoxication par l'hydrogène arsénié, dont une mortelle, au cours d'une opération de détartrage. *Com. Congrès de Lausanne*, mai 1948.

41. Griffon (H.), Derobert (L.) et Clément (Y.). — Sur les dangers de l'emploi du B.A.L. dans le traitement des intoxications par l'hydrogène arsénié. *Com. Congrès de Lausanne*, mai 1948.

F. — Divers.

42. Griffon (H.) et Buisson (M.). — *Bull. Soc. Chim. de France*, 1933, t. 53, p. 1548-1563, et 1943, t. 1, p. 815-853.

43. Peters. — Lancet 1936, t. 1, p. 1161.

44. Lohman (L.) et Schuster (P.). — *Biochem. Zeit.*, 1937, p. 294-188.

45. Lebreton. — Le pouvoir antiprotéolytique du sérum sanguin chez la femme. Thèse, Paris, 1946.

46. Rodenarker (G.). — Die Chemischen Gewerbskrankheiten und ihre Behandhung, p. 133.

47. Sexton (G.B.) & Gowdey (C.W.). — Rapports entre la toxicité de l'arsenic et celle de la thiamine. *Arch. of Dermat. and Syph.* (Chicago), f. 56, 5 novembre 1947.

II. — BIBLIOGRAPHIE RELATIVE AU B. A. L.

48. Anonymes. — Antidotes to arsenic. *British Med. J.* n° 4325, nov. 1943.

49. Peters (R.A.), Stocken & Thompson (H.S.). — *Nature*, v. 156, nov. 1945.

50. Waters (L.L.) & Chester Stock. — *B.A.L. Science*, New York, n° 102, 14 décembre 1945.

1946

51. Anonyme. — The substance called B.A.L. *British Med. J.*, n° 4441, février 1946.

52. Danielli (J.F.), Danielli (M.), Mitchell (P.D.), Owen (L.N.) et Shaw (G.). — Development of a chemotherapy for systemic arsenical poisoning. *Nature*, n° 157, 23 février 1946.

53. Young (L.). — Canadian Researches on B.A.L. *Science*, New York, n° 103, avril 1946.

54. Eagle (H.). — The systemic treatment of arsenic poisoning with B.A.L. (2-3 dimercaptopropanol). *J. of Ven. Disea. Inf.* Vol. 27, n° 5, mai 1946.

55. Eagle (H.) & Magnuson (H.J.). — Le traitement systématique de 227 cas d'empoisonnement arsenical (encéphalites, dermites, dyscrasies sanguines, ictères, fièvres) par le B.A.L.. *Ann. J. Syph. Gonor and Ven. Dis.* 30, n° 5, 1946.

56. Mac Cance (R.A.) & Widowson (E.M.). 1) Observations on administration of B.A.L. Intrav. to man. 2) Effects of B.A.L. intrav. on excretion of copper by sheep. *Nature*, London, 22 juin 1946.

57. Gilman (A.). — Emploi du B.A.L. contre les empoisonnements à l'arsenic et au mercure. *Federation Proc.*, 5 juin 1946.

58. Anonyme. — B.A.L. in the treatment of arsenic and mercury poisoning. *Journ. Amer. Med. Ass.* n° 10, vol. 131, jui. 1946.

59. Eagle (H.), Magnuson (H.J.) & Fleischman (R.). The systemic treatment of experimental poisoning with B.A.L. *J. of Clin. Inves.* vol. XXV, jui. 1946.

60. Wexler (J.), Eagle (H.), Tatum (H.J.), Magnuson (J.) & Watson (E.B.). — The effect of B.A.L. on the excretion of arsenic in normal subjects and after minimal exposure to arsenical smoke. *J. of Clin. Inves.*, vol. XXV, jui. 1946.

61. Baer (R.L.) & Kanof (A.) Studies on the toxicity of B.A.L. on percutaneous and parenteral administration. *J. of Clin. Inves.*, Vol. XXV, jui. 1946.

62. Modell (W.), Gold (H.) & Catell (M.). — Pharmacologic observations on B.A.L. by intramuscular injection in man. *J. of Clin. Inves.* Vol. XXV, jui. 1946.

63. Sulzberger (M.B.), Baer (R.L.) & Kanof (A.). — Skin sensitization to B.A.L. *J. of Clin. Inves.* Vol. XXV, jui. 1946.

64. Carleton (A.B.), Peters (R.A.), Stocken (L.A.), Thompson (R.H.S.) & Williams (D.I.). — The treatment of complications of arsenotherapy with B.A.L. *J. of Clin. Inves.* Vol. XXV, jui. 1946.

65. Longcope (W.T.), Luetscher (J.A.) Jr, Wintrobe (M.M.) & Jager (V.). — The treatment of arsenical dermatitis with preparations of B.A.L. *J. of Clin. Inves.* Vol. XXV, jui. 1946.

66. Luetscher (J.A.) Jr, Eagle (H.) & Longcope (W.T.). — The effect of B.A.L. on the excretion of arsenic in arsenical intoxication. *J. of Clin. Inves.* Vol. XXV, jui. 1946.

67. Hughes (W.F.) Jr. — The treatment of lewisite burns of the eyes with B.A.L. *J. of Clin. Inves.* Vol. XXV, jui. 1946.

68. Gilman (A.), Allen (R.P.), Philips (F.S.) & St-John (R.). — The treatment of acute systemic mercury poisoning in experimental animals with B.A.L., thiosorbitol and B.A.L. glucoside. *J. of Clin. Inves.* Vol. XXV, jui. 1946.

69. Longcope (W.T.) & Luetscher (J.A.) Jr. — The treatment of acute mercury poisoning by B.A.L. *J. of Clin. Inves.* Vol. XXV, jui. 1946.

70. Chenoweth (M.B.), Modell (W.) & Riker (W.F.) Jr. — Pharmacology of several dithiols related to 2-3 dimercaptopropanol (B.A.L.). *J. Pharmacol.* 87, Suppl. 6-22, août 1946.

71. Fitzhugh (O.G.), Woodard (G.), Braun (H.A.), Lusky (L.M.) & Calvery (H.O.). — The toxicities of compounds related to 2-3 dimercaptopropanol (B.A.L.) with a note on their relative therapeutic efficiency. *J. Pharmacol.* 87, Suppl. 23-7, août 1946.

72. Durlacher (S.H.), Buntig (H.), Harrison (H.H.), Ordway (N.K.) & Albrink (W.S.). — The toxicological action of 2-3 dimercaptopropanol (B.A.L.). *J. Pharmacol* 87, Suppl. 28-32, août 1946.

73. Modell (W.), Chenoweth (M.B.) & Krop (S.). — Toxicity of 2-3 dimercaptopropanol (B.A.L.) in cats. *J. Pharmacol.* 87, Suppl. 33-40, août 1946.

74. Chenoweth (M.B.). — The cardiovascular actions of 2-3 dimercaptopropanol. *J. Pharmacol.* 87, Suppl. 41-54, août 1946.

75. Hitchcock (P.). — Effects of dithiols and other enzyme inhibitors on blood vessels. *J. Pharmacol.* 87, Suppl. 55-9, août 1946.

76. Krop (S.). — Action of 2-3 dimercaptopropanol (B.A.L.) and related dithiols on the isolated skeletal muscle of the frog. *J. Pharmacol.* 87, Suppl. 60-5, août 1946.

77. Ricker (W.F.) Jr. — Treatment of experimental arsenic poisoning with the dithiols. *J. Pharmacol.* 87, Suppl. 66-71, août 1946.

78. Ricker (W.F.) Jr & Rosenfeld (G.). — Effects of 2-3 dimercaptopropanol (B.A.L.) on the whole blood and plasma concentration of arsenic after mapharsen in cats. *J. Pharmacol.* 87, Suppl. 72-5, août 1946.

79. Harrison (H.E.), Ordway (N.K.), Durlacher (S.H.), Albrink (W.S.) & Bunting (H.). — Poisoning from inhalations of the vapors of lewisite and phenyldichlorarsine ; its pathology in the dog and treatment with 2-3 dimercaptopropanol (B.A.L.). *J. Pharmacol.* 87, Suppl. 76-80, août 1946.

80. Harrison (H.E.), Durlacher (H.), Albrink (W.S.), Ordway (N.A.) & Bunting. — The treatment by 2-3 dimercaptopropanol (B.A.L.) in the systemic toxic effects of skin contamination with lewisite and phenyldichlorarsine. *J. Pharmacol.* 87, Suppl. 81-4, août 1946.

81. Gilman (A.), Philips (F.S.), Allen (R.P.) & Koelle (E.S.). — Treatment of acute cadmium intoxication in rabbits with 2-3 dimercaptopropanol (B.A.L.) and other mercaptans. *J. Pharmacol.* 87, Suppl. 85-101, août 1946.

82. Tobias (J.M.), Lusbaugh (C.C.), Patt (H.M.), Postel (S.), Swift (M.N.) & Gerard (R.W.). — The pathology and therapy with 2-3 dimercaptopropanol (B.A.L.) of experimental cadmium poisoning. *J. Pharmacol.* 87, Suppl. 102-18, août 1946.

83. Braun (H.A.), Lusky (L.M.) & Calvery (H.O.). — Efficacy of 2-3 dimercaptopropanol (B.A.L.) in therapy of poisoning by compounds of antimony, bismuth, mercury and nickel. *J. Pharmacol.* 87, Suppl. 119-25, août 1946.

84. Bacq (Z.M.). — Substances thioloprives. Experientia, vol. 2, f. 9, 15 sept. 1946.

85. Ida Mann, Pirie (A.), Pullinger (B.D.). — A study of lewisite lesions of the eyes of the rabbits. *Ann. J. Opht.*, vol. 29, n° 10, oct. 1946.

86. Litchwitz (A.) et Bernal (P.). — B.A.L., nouveau traitement des intoxications arsenicales et mercurielles. *Sem. des Hôp. de Paris*, novembre 1946.

87. Lewi (S.). — Le traitement des intoxications arsenicales et mercurielles par le 2-3 dimercaptopropanol. *La Presse Médicale*, n° 62, décembre 1946.

88. Stocken (L.A.). — Le B.A.L. *R. Inst. Chem. G.B. Irel J. Proc.* 274, décembre 1946.

89. Long (K.) & Farah (A.). — Influence of certain sulfydrhyl compounds on the toxicity of an organic mercurial diuretic. *J. Pharmacol.* 88, 1946.

90. Fell (H.B.) & Allsopp (C.B.). — The effects of lewisite and of lewisite oxide on living cells in vitro. *British J. Exper. Path.* 27, 1946.

91. Long (K.) & Farah (A.). — Effets de quelques substances soufrées sur la toxicité des dérivés du mercure. *Science*, vol. 104, sept. 1946.

92. Canback (T.). — Le B.A.L. *Farm. Rew.*, 45, 1946.

93. Klumpp (G.) & Rice (J.B.). — Progrès réalisés dans le domaine des produits pharmaceutiques en 1945. *Record. Chem. Progress.* 7, 1946.

94. Eagle (H.). — Etudes récentes sur la chimiothérapie arsenicale. *Trans. a. Studies Coll. Physicians Phila.* 14, 1946.

95. Warfield (T.) & Longcope (W.T.). — Importance of researches on war gases to clinical medecine. *Occupational Med.*, 2, 1946.

1947

96. Gammil (J.F.), Southam (C.M.) & Van Dyke (H.B.). — Effects of 2-3 dimercaptopropanol (B.A.L.) on acute poisoning by tervalent and quinquevalent antimonial drugs. *Proc. Soc. Exp. Biol. U.S.A.*, 64-13-6, jan. 1947.

97. Thomson (J.F.), Savit (J.) & Goldwasser (E.). — 2-3 dimercaptopropanol (B.A.L.) and related dithiols for decontamination of lewisite on human skin. *J. Pharmacol.* 89-1-13, 1947.

98. Tepperman (H.M.). — Effect of B.A.L. (2-3 dimercaptopropanol and B.A.L. glucoside) therapy on excretion and tissue distribution of injected cadmium. *J. Pharmacol.* 89 343-9, 1947.

99. Koppanyi (T.) & Sperling (F.). — Central and autonomic effects following the combined administration of sodium arsenite and 2-3 dimercaptopropanol. *J. Pharmacol.* 89 350-5, 1947.

100. Eagle (H.), Germuth (F.G.) Jr, Magnuson (H.J.) & Fleischmann (R.). — The protective action of B.A.L. in experimental antimony poisoning. *J. Pharmacol. and Expe. Therap.* 89-2, fév. 1947.

101. Sulzberger (M.B.) & Baer (R.L.). — Development and use of B.A.L., a review, with particular reference to arsenical dermatitis. *Journ. Amer. Med. Ass.*, vol. 133, n° 5, fév. 1947.

102. Danielli (J.F.) and others. — A new non toxic thiol for intravenous injection in arsenical poisoning. *Biochem. J.* 41, n° 3, 1947.
— 2) Chemical observations by Fraser (J.B.), Owen (L.N.) & Shaw (G.). — *Ibidem.*

103. Peters (R.A.), Spray (G.H.) & Stocken (L.A.), Collie (C.H.), Grace (M.A.) & Wheatley (G.A.). — The use of B.A.L. containing radioactive sulphur for metabolism investigation. *Biochem J.*, vol. 41, n° 3, 1947.

104. Graham (A.I.), Levy (G.A.) & Chance (A.C.). — La destinée des vésicants arsenicaux dans la peau et l'effet du B.A.L. *Biochem. J.*, vol. 41, n° 3, 1947.

105. Spray (G.H.). — The effect of injected B.A.L. on urinary sulphur and glucuronic acid fractions. *Biochem J.*, vol. 41, n° 3, 1947.

106. Spray (G.H.). — Note on the microdetermination of B.A.L.. *Biochem. J.*, vol. 41, n° 3, 1947.

107. Spray (G.H.), Stocken (L.A.) & Thompson (R.H.S.). — Further investigations on the metabolism of 2-3 dimercaptopropanol. *Biochem. J.*, vol. 41, n° 3, 1947.

108. Stocken (L.A.). — Le B.A.L. comme antidote des empoisonnements aigus par le mercure. *Biochem J.*, vol. 41, n° 3, 1947.

109. Thompson (R.H.S.) & Whittaker (V.P.). — Activité antidotale du B.A.L. à l'égard des composés d'antimoine, d'or et de mercure. *Biochem. J.*, vol. 41, n° 3, 1947.

110. Guzman Barron (E.S.), Miller (Z.B.), Bartlett (G.R.), Meyer (J.) & Singer (T.P.). — Reactivation by dithiols of enzymes inhibited by lewisite. *Biochem J.*, vol. 41, 1947.

111. Webb (E.C.) & Van Heyingen (R.). — The action of B.A.L. on enzyme systems. *Biochem. J.*, vol. 41, 1947.

112. Guzmann Barron (E.S.), Miller (Z.B.) & Meyer (J.). — Effect of 2-3 dimercaptopropanol on the activity of enzymes and the metabolism of enzymes. *Biochem. J.*, vol. 41, 1947.

113. Chance (A.C.) & Levvy (G.A.). — The effect of B.A.L. on the excretion of arsenoxides. *Quart. J. Expetl. Physiol.* 34, 1947.

114. Cheymol (J.) et Lechat (P.). — Nouveau traitement de l'intoxication arsenicale. *Ann. Pharm. Fr.* 5, n° 3, mars 1947.

115. Cameron (G.R.), Burgess (F.) & Trenwith (V.S.). — *British J. Pharm. and Chem.*, vol. 2, n° 1, mars 1947.

116. Cohen (A.), Goldman (J.) & Dubbs (A.W.). — The treatment of acute gold and arsenic poisoning use of B.A.L. *Journ. Amer. Med. Ass.*, vol. 133, n° 11, mars 1947.

117. Ragan (Ch.) & Boots (R.H.). — The treatment of gold dermatitis. *Journ. Amer. Med. Ass.*, vol. 133, n° 11, mars 1947.

118. Lockie (L.M.), Norcorss (B.M.) & George (C.W.). — Treatment of two reactions due to gold. Response of thrombopenic and granulocytopenia to B.A.L. therapy. *Journ. Amer. Med. Ass.*, vol. 133, n° 11, mars 1947.

119. Farah (A.). — The influence of 2-3 dimercaptopropanol (B.A.L.) on poisoning with certain heavy metals. *J. of Palestine Arab Med. Ass.*, vol. 12, n° 3, mars 1947.

120. Mann (I.), Pirie (A.) & Pullinger (B.D.). — The treatment of lewisite and other arsenical vesicant lesion of the eyes of rabbitts with B.A.L. *American J. Ophtal.*, vol. 30, n° 4, avril 1947.

121. Fantl (P.) & Nance (M.H.). — Influence of 2-3 dimercaptopropanol. *Nature G.B.*, 159, juin 1947.

122. Dustin (P.). — *Nature*, London, juin 1947.

123. Ryder (H.N.). Cholak (J.) & Kehoe (R.A.). — Influence of dithiopropanol B.A.L. on human lead metabolism. *Science U.S.A.*, 106, juin 1947.

124. Sulzberger (M.B.), Baer (R.L.) & Kanof (A.). — Biologic evaluation of vehicles for external application of B.A.L. *Arch. Derm. and Syph.*, vol. 56, n° 1, jui. 1947.

125. Anonyme. — Le B.A.L., contrepoison de l'arsenic. *Génie Civil* 124, n° 13, jui. 1947.

126. Young (L.) & Simpson (S.D.). — Experiment with radioactive 2-3 dimercaptopropanol (B.A.L.). Congrès de Chimie de Londres, jui. 1947.

127. Tye (M.) & Siegel (J.M.). — Prévention de la réaction consécutive à l'emploi du B.A.L. *Journ. Amer. Med. Ass.*, vol. 134, n° 17, août 1947.

128. Harvey (T.S.), Tatum (H.S.) & Himmelfarb (S.). — Le l thiosorbitol et le B.A.L. considérés comme antidotes dans les cas d'empoisonnement par la phénylthiourée. *J. Pharm. and Exper. Therap.*, 90 n° 4, août 1947.

129. Holley (H.L.). — L'emploi du B.A.L. (2-3 dimercaptopropanol) dans le traitement de l'agranulocytose consécutive à une arsénothérapie intensive pour la syphilis. *Ann. of int. Med.*, 27, n° 2, août 1947.

130. Margolis (H.M.) & Caplan (P.S.). — L'emploi du B.A.L. dans le traitement des empoisonnements par l'or. *Ann. of Int. Med.*, 27, n° 3, sept. 1947.

131. Prakken (J.R.). — Le traitement par le 2-3 dimercaptopropanol (B.A.L.) des dermatites consécutives à l'emploi des composés d'arsenic. *Nederlandsch Tijdschrift voorr Geneeskunde*, 91, n° 38, sept. 1947.

132. Laham (J.). — Le B.A.L. et ses dérivés dans le traitement des intoxications arsenicales et mercurielles. *La France Médicale*, n° 10, oct. 1947.

133. Peters (R.A.) and others. — B.A.L. *British Medical* J. n° 4526, oct. 1947, p. 520 et 536.

134. Anonyme. — Le B.A.L., nouvel agent thérapeutique. *Pharm. J.*, n° 4.831, 159, oct. 1947.

135. De Oreo (G.A.). — Suppression de l'action tréponomicide de l'arsenic par le 2-3 dimercaptopropanol (B.A.L.). *Arch. Derm. and Syph.*, Chicago, 56-5, nov. 1947.

136. Levey (S.) & Smyth (C.J.). — Effect of 2-3 dimercaptopropanol (B. A.L.) on the toxicity of gold. *J. Lab. Clin. Med.*, 32, 1947.

137. Mac Nider (W.M. de B.). — Liver injury in the dog following use of 2-3 dimercaptopropanol (B.A.L.). *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, 66, 1947.

1948

138. Huriez (C.), Merville (R.), Taquet (A.) et Steenhouwer (B.). — Action du B.A.L. sur les accidents de l'arsenic et de la chrysothérapie. *La Presse Médicale*, n° 7, janv. 1948.

139. Green (B.) & Russel (B.F.). — Sur une dermatose consécutive à l'administration d'un composé d'or traitée par le B.A.L. Manifestations toxiques en relation avec une carence de calcium. *Proc. of the Royal Soc. of Med.*, 41, n° 2, fév. 1948.

140. Simpson (N.R.W.). — Traitement par le B.A.L. des dermatoses consécutives à l'administration de sels d'or. *British Med. J.*, n° 4, 550, mars 1948.

TABLE DES MATIERES

Introduction générale 11

PREMIERE PARTIE

CHAPITRE PREMIER

Polynévrite arsenicale de Monsieur L...

Introduction 14
Histoire de la maladie 15
Examen clinique 18
Traitement de la maladie par le B. A. L. 25
Etude de l'élimination de l'arsenic pendant la durée du traitement 28
Modifications sanguines 38
Etude des variations du P. A. P. du sérum 40

CHAPITRE II

Polynévrite arsenicale de Monsieur D...

Introduction 44
Histoire de la maladie 44
Examen clinique 46
Traitement et résultats 48

DEUXIEME PARTIE

CHAPITRE PREMIER

Considérations générales sur le traitement des polynévrites arsenicales

Traitements anciens 52
Evolution du traitement 54
Les bases de traitement d'une polynévrite arsenicale 55
Traitement proposé. - Posologie 59
Avitaminose B^1 et intoxication arsenicale 61

CHAPITRE II

Sur l'emploi du B. A. L. dans deux cas d'intoxication par l'hydrogène arsénié 65

Conclusions 74

Bibliographie générale 78
— spéciale au B. A. L. 80

ACHEVÉ D'IMPRIMER
SUR LES PRESSES DE LA C. I. B.
4, RUE DU BOULOI A PARIS EN
MIL NEUF CENT QUARANTE-HUIT